

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



Rec'd PCT/PTO 11 FEB 2005



(43) 国際公開日
2004 年 5 月 6 日 (06.05.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/037822 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695, A61P 1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, C07F 7/18

(21) 国際出願番号: PCT/JP2003/013490

(22) 国際出願日: 2003 年 10 月 22 日 (22.10.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2002-306695

2002 年 10 月 22 日 (22.10.2002) JP
60/421,071 2002 年 10 月 25 日 (25.10.2002) US

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川 4 丁目 6 番 1 0 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 日比 滋樹 (HIBI, Shigeki) [JP/JP]; 〒305-0051 茨城県つくば市二の宮 2-7-12 Ibaraki (JP). 星野 偉久 (HOSHINO, Yori-hisa) [JP/JP]; 〒305-0044 茨城県つくば市並木 4-8-31 Ibaraki (JP). 菊池 浩一 (KIKUCHI, Koichi) [JP/JP]; 〒

300-0013 茨城県土浦市神立町 3628-95 Ibaraki (JP). 慎 光玉 (SHIN, Kogyoku) [KR/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稻荷前 29-5-F-101 Ibaraki (JP). 高橋 良典 (TAKAHASHI, Yoshinori) [JP/JP]; 〒305-0044 茨城県つくば市並木 3-14-6-B102 Ibaraki (JP). 藤澤 正枝 (FUJISAWA, Masae) [JP/JP]; 〒302-0034 茨城県取手市戸頭 4-15-9 Ibaraki (JP). 柴田 寿 (SHIBATA, Hisashi) [JP/JP]; 〒300-1232 茨城県牛久市上柏田 1-30-30 Ibaraki (JP). 伊野 充洋 (INO, Mitsuhiro) [JP/JP]; 〒300-1234 茨城県牛久市中央 2-20-2 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 長谷川 芳樹, 外 (HASEGAWA, Yoshiki et al.); 〒104-0061 東京都中央区銀座一丁目 10 番 6 号 銀座ファーストビル 創英国際特許法律事務所 Tokyo (JP).

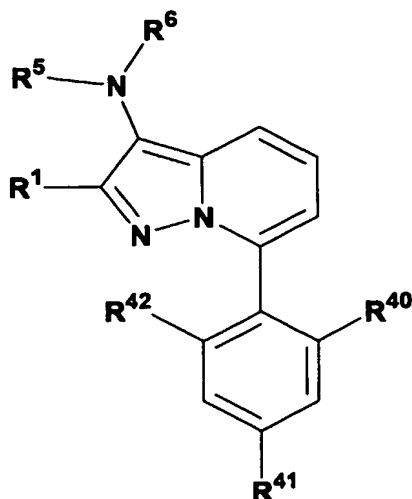
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,

[続葉有]

(54) Title: 7-PHENYL PYRAZOLOPYRIDINE COMPOUNDS

(54) 発明の名称: 7-フェニルピラゾロピリジン化合物



(I)

(57) Abstract: A compound represented by the following general formula, its salt or hydrates thereof: (I) wherein R¹ represents methoxy, methylthio, ethyl, etc.; R⁵ and R⁶ independently represent each cyclopropylmethyl, (4-tetrahydropyranyl)methyl, etc.; and two of R⁴⁰, R⁴¹ and R⁴² are C₁₋₆ alkoxy while the remainder is methoxymethyl, etc. The above compound has an excellent antagonism to a corticotropin-releasing factor receptor.

[続葉有]



GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

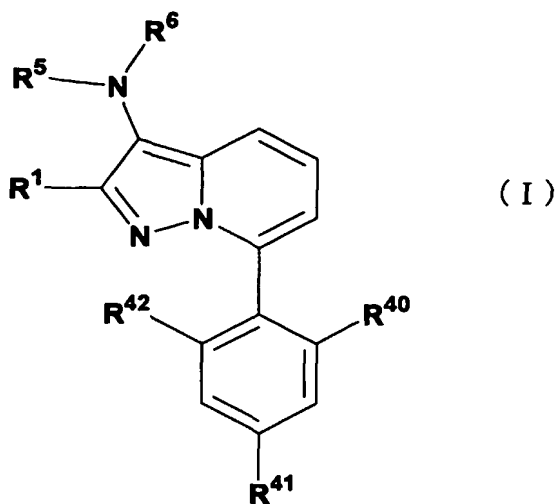
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

添付公開書類:

— 国際調査報告書

(57) 要約:

式



[式中、 R^1 はメトキシ基、メチルチオ基、エチル基等、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立してシクロプロピルメチル基、(4-テトラヒドロピラニル)メチル基等、 R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つは C_{1-6} アルコキシ基、残り1つはメトキシメチル基等である。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。この化合物は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C o r t i c o t r o p i n - r e l e a s i n g - f a c t o r) 受容体に対し優れた拮抗作用を有する。

明細書

7-フェニルピラゾロピリジン化合物

技術分野

[0001] 本発明は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C o r t i c o t r o p i n - r e l e a s i n g - f a c t o r) 受容体拮抗活性を有する新規化合物、その塩、それらの水和物、それらの製造法ならびにその医薬用途に関する。

背景技術

[0002] 副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C o r t i c o t r o p i n - r e l e a s i n g f a c t o r ; 以下、「CRF」という。) は41個のアミノ酸から成る神経ペプチドであり、はじめに羊の視床下部から単離され (Science, 213, 1394 (1981) 参照。)、次いでラット (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 80, 4851 (1983) 参照。)、ヒト (EMBO J. 5, 775 (1983) 参照。) において存在が確認された。CRFは下垂体、視床下部に最も多く存在し、大脳皮質、小脳等の脳内に広く分布している。また、末梢組織においては胎盤、副腎、肺、肝臓、膵臓や消化管に存在することが確認されている。(Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65 (1997) 参照。)。CRF受容体にはCRF 1とCRF 2の2つのサブタイプが存在し、CRF 1受容体は大脳皮質、小脳、嗅球、下垂体、扁桃核等に多く分布することが報告されている。最近、CRF 2受容体にはCRF 2 α 、CRF 2 β という2つのサブタイプの存在が確認され、CRF 2 α 受容体は視床下部、中隔野、脈絡叢に多く分布し、CRF 2 β 受容体は主に骨格筋等の末梢組織に分布し、中枢では脳血管に分布していることがわかってきた (Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65 (1997) 参照。)。各受容体は分布が異なることからその役割も異なることが示唆される。CRFは視床下部において生成・分泌され、ストレスによる副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の放出を促す (Recent Prog. Horm. Res., 39, 245 (1983) 参照。)。内分泌に

に対する役割に加え、CRFは脳内において神経伝達物質もしくは神経調節物質として働き、ストレスに対する電気生理的、自律神経及び行動等を統合している（Brain Res. Rev., 15, 71 (1990)、Pharmacol. Rev., 43, 425 (1991)参照。）。

5 [0003] 現在、CRFはいろいろな疾患に関与すると考えられており、以下のような報告がある。

10 [0004] うつ病患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である；うつ病患者の視床下部のCRF-mRNAレベルは正常人に比較し高値である；自殺者の大脳皮質のCRF受容体は減少している；うつ病患者ではCRFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない（Journal of Endocrinology, 160, 1 (1999)参照。）；強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群等のある種の不安患者の脳脊髄液中のCRFは正常人に比べ高値である（

15 RFを投与した際の血漿中のACTHの上昇が少ない（Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65 (1997)参照。）；実験動物の脳内にCRFを投与すると不安行動が認められる。また、CRF過剰発現マウスでは正常動物と比較し不安行動が多く認められる（Journal of Endocrinology, 160, 1 (1999)参照。）；抗不安剤投与により青斑核のCRFは減少する（Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65 (1997)参照。）。また、ペプチド性CRFアンタゴニストの
20 α -helical CRF (9-41)は動物モデルにおいて抗不安作用を発揮する（Brain Res., 509, 80 (1990)、Regulatory Peptides, 18, 37 (1987)、J. Neurosci., 14(5), 2579 (1994)参照。）；アルコールやコカイン等の依存性薬物の禁断による異常行動をペプチド性CRFアンタゴニストの α -helical CRF (9-41)は抑制する（Psychopharmacology, 103,
25 227 (1991)参照。）。

 [0005] CRFはラットの性行動を抑制する（Nature, 305, 232 (1983)

参照。) ; CRFはラットの睡眠を減少させることから睡眠障害に関与すると考えられる (Pharmacol. Biochem. Behav., 26, 699 (1987) 参照。) ; 脳虚血や NMDA 受容体の活性化による脳の障害や脳波異常をペプチド性 CRF アンタゴニストの α -helical CRF (9-41) は抑制する (TIPS, 17, 166 (1996) 参照。) ; CRF は脳波を覚醒し、痙攣を誘発する (Brain Res., 278, 332 (1983) 参照。) ; 精神分裂病患者の脳脊髄液中の CRF は正常人に比べ高値である (Am. J. Psychiatry, 144 (7), 873 (1987) 参照。) ; アルツハイマー病、パーキンソン病、進行性核上麻痺患者の大脳皮質の CRF は減少している (Neurology, 37, 905 (1987) 参照。) ; ハンチントン病の神経節では CRF は減少している (Neurology, 37, 905 (1987)、Brain Res., 437, 355 (1987) 参照。) 。また、ラットにおいて CRF 投与により学習・記憶が高まることがわかっている (Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 105, 65 (1997) 参照。) 。

[0006] 筋萎縮性側索硬化症患者の脳脊髄液中の CRF は低下している。CRF 過剰発現マウスでは ACTH と副腎皮質ステロイドの過剰分泌が起こり、筋肉の萎縮、脱毛、不妊等のクッシング症候群類似の異常が認められる (Endocrinology, 130 (6), 3378 (1992) 参照。) ; 神経性食思不振症患者の脳脊髄液中の CRF は正常人に比べ高値であり、神経性食思不振症患者では CRF を投与した際の血漿中の ACTH の上昇が少ない ; 実験動物において CRF は摂食を抑制する (TIPS, 17, 166 (1996) 参照。) 。また、ペプチド性 CRF アンタゴニストの α -helical CRF (9-41) は動物モデルにおいてストレス負荷による摂食低下を改善した (Brain Res. Bull., 17 (3), 285 (1986) 参照。) ; CRF は遺伝性肥満動物において体重増加を抑制した ; CRF 値の低さと肥満症候群が関係することが示唆されている ; セロトニン再取り込み阻害剤の摂食抑制及び体重減少作用は CRF の遊離を介している可能性が示唆されている (TIPS, 17, 166 (1996) 参照。) 。

[0007] CRF は中枢性もしくは末梢性に作用し、胃の収縮性を弱め、胃

排出能を低下する (Annal of the New York Academy of Sciences, 697, 233 (1993) 参照。)。また、腹部の手術による胃の機能低下に対し、ペプチド性 C R F アンタゴニストの α -h e l i c a l C R F (9-41) は回復作用を有する (Am. J. Physiol., 262, G616 (1992) 参照。); C R F は胃の重炭酸イオンの分泌を促進し、胃酸分泌を減少するとともに寒冷拘束ストレス潰瘍を抑制する (Am. J. Physiol., 258, G152 (1990) 参照。)。また、非拘束ストレス動物では C R F 投与により潰瘍は増加する (Life Sci., 45, 907 (1989) 参照。); C R F は小腸輸送を抑制し、大腸輸送を促進し排便を惹起する。また、ペプチド性 C R F アンタゴニストの α -h e l i c a l C R F (9-41) は拘束ストレスによる胃酸分泌低下、胃排出低下、小腸輸送低下及び大腸輸送亢進に対し抑制作用を有する (Gastroenterology, 95, 1510 (1988) 参照。); 健常人において精神的ストレスは、不安や腸拡張によるガス、腹痛を増加し、C R F は不快の閾値を下げる (Gastroenterol., 109, 1772 (1995)、Neurogastroenterol. Mot., 8, 9 (1996) 参照。); 過敏性腸症候群患者は健常人に比較し、C R F 投与により大腸運動が過剰に亢進する (Gut, 42, 845 (1998) 参照。)

[0008] C R F 投与により血圧、心拍数、体温が上昇する。また、ペプチド性 C R F アンタゴニストの α -h e l i c a l C R F (9-41) はストレスによる血圧、心拍数、体温上昇を抑制する (J. Physiol., 460, 221 (1993) 参照。)。実験動物の炎症部位やリウマチ性関節炎患者の関節液中において局所的に C R F の生成が増加している (TIPS, 17, 166 (1996) 参照。); C R F は肥満細胞の脱顆粒を惹起し、血管透過性を亢進する (Endocrinology, 139 (1), 403 (1998) 参照。); 自己免疫性甲状腺炎患者においても C R F が検出される (Am. J. Pathol., 145, 1159 (1994) 参照。); 実験的自己免疫性脳脊髄膜炎ラットに C R F を投与すると、麻痺などの症状の進行は著名に抑制された (J. Immunol., 158, 5751 (1997) 参照。); 先端巨大症患者の下垂体腺腫培

養系において *urocortin* (CRFの類縁体) は成長ホルモン分泌を増加させた (Endocri. J, 44, 627 (1997) 参照。)。さらに、CRFは白血球におけるインターロイキン1やインターロイキン2等のサイトカインの分泌を刺激する (J. Neuroimmunol., 23, 256 (1989)、Neurosci. Lett., 120, 151 (1990) 参照。) ; CRF投与及びストレス負荷によりTリンパ球の増殖、ナチュラルキラー細胞活性は低下する。ペプチド性CRFアンタゴニストの α -*helic* *1* CRF (9-41) はCRF投与及びストレス負荷によるこれら免疫細胞の機能低下を改善する (Endocrinology, 128 (3), 1329 (1991) 参照。) ; CRF投与により呼吸が著しく増加する (Eur. J. Pharmacol., 182, 405 (1990) 参照。)。長期人工呼吸器を装着した高齢の患者ではCRF投与により呼吸の増悪と不眠が認められた (Acta Endocrinol. Copenh., 127, 200 (1992) 参照。)

[0009] 上記研究報告から、CRFアンタゴニストは、大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病を含むうつ病及び抑うつ症状、そう病不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、統合失調症 (分裂病)、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、パーキンソン病・ハンチントン病等の神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、食欲亢進及び他の摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、コカイン、ヘロイン、ベンゾジアゼピンなどに対する薬物嗜好、薬物あるいはアルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、心臓神経症、胃腸神経症、膀胱神経症を含む神経症、消化性潰瘍、過敏性腸症候群

、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常及び神経性嘔吐、高血圧、神経性狭心症を含む心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害（例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等）、疼痛、アレルギー性疾患（例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等）、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、H I V感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症等の治療・予防に優れた効果を発揮するものと期待することができる。C R Fアンタゴニストとして、例えば、ヒトや他の哺乳類のC R Fのアミノ酸配列の一部を改変または欠損させたペプチド型のC R F受容体アンタゴニストに関する報告があり、当該アンタゴニストのA C T H放出抑制作用や抗不安作用を示すとされている（Science, 224, 889(1984)、J. Pharmacol. Exp. Ther., 269, 564 (1994)、Brain Res. Rev., 15, 71 (1990) 参照。）。しかしながら、ペプチド誘導体は、生体内での化学的安定性や経口吸収性、生体利用率、脳内移行性等の薬物動態学的観点から、医薬品としての利用価値は低いといわざるを得ない。

[0010] 一方、非ペプチド型のC R Fアンタゴニストに関しては以下のよう
な報告がある。

[1] ピラゾロトリアジン化合物（WO 00 59907 参照。）、ピラゾロピリ
ミジン化合物（WO 00 59908 参照。）、イミダゾ [1, 2-*a*] ピラジン
化合物（WO 02 06286、WO 02 62800 参照。）、イミダゾ [1, 2-*a*] ピリジン化合物（WO 98 35967、WO 02 062800 参照。）、
[2] ベンズイミダゾール化合物（EP 08 12831 参照。）、イミダゾピリ
ミジン化合物およびイミダゾピリジン化合物（EP 09 94877 参照。）、イ
ミダゾ [4, 5-*c*] ピラゾール化合物（WO 99 10350 参照。）、ベンズ
イミダゾール化合物（参照。）、イミダゾーピリジン化合物、イミダゾーピリダ

ジン化合物およびイミダゾートリアジン化合物（WO 0 0 0 1 6 9 7 参照。）、
1 *H*-イミダゾ [4, 5-*d*] ピリダジン-7-オン化合物および3 *H*-イミダ
ゾ [4, 5-*c*] ピリジン-4-オン化合物（WO 0 0 3 9 1 2 7 参照。）、イ
ミダゾピリミジン化合物およびイミダゾピリジン化合物（WO 0 1 4 4 2 4 8 参
照。）、イミダゾール化合物（WO 0 2 0 5 8 7 0 4 参照。）等がある。

[0 0 1 1] しかしながら、いずれもピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジンの3位
に置換基を有するアミノ基が結合し、かつ7位に置換基を有するフェニル基が結
合した化合物ではなく、CRF拮抗作用を有し、かつ基本骨格としてピラゾロ

[1, 5-*a*] ピリジンを有し、かつ3位に置換基を有するアミノ基が結合し、
かつ7位に置換基を有するフェニル基が結合した化合物は知られていない。

[0 0 1 2] また、ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン骨格を有する化合物に関
しては以下のような報告がある（US 5 4 5 7 2 0 0、US 4 9 2 5 8 4 9、U
S 5 5 6 5 4 6 8、US 5 6 9 1 3 4 7）。

[0 0 1 3] しかしながら、いずれの公報に記載の化合物に関してもCRF受
容体拮抗作用や抗うつ作用、抗不安作用についての記載はない。（例えば、US
5 4 5 7 2 0 0 記載の化合物に関しては、当該化合物の比色定量の測定に関する
使用に関する記載があるのみである。US 4 9 2 5 8 4 9 記載の化合物に関して
は、利尿薬や高血圧の治療薬に関する記載があるのみである。US 5 5 6 5 4 6
8 記載の化合物に関しては、アンジオテンシン I I 拮抗作用および血管収縮作用
に関する記載があるのみである。US 5 6 9 1 3 4 7 記載の化合物に関しては、
アテローム性動脈硬化および高コレステロール血症の治療薬に関する記載がある
のみである。）

[0 0 1 4] またこれら各公報に記載の化合物を化合物の構造を比較しても、
いずれの化合物もピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジンの3位に置換基を有するアミ
ノ基が結合し、かつ7位に置換基を有するフェニル基が結合した化合物ではない
。つまり本発明化合物であるピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジンの3位に置換基を

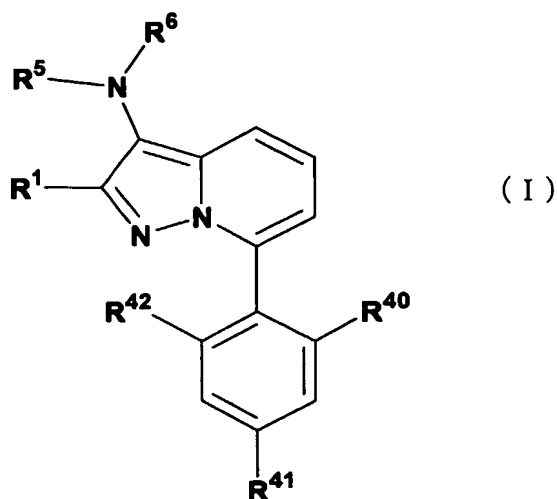
有するアミノ基が結合し、かつ7位に置換基を有するフェニル基が結合した化合物は全く知られておらず、これら化合物に関する合成法も知られていない。

発明の開示

[0015] 上記の如く、医薬として有用なCRF受容体アンタゴニストの提供が切望されているが、優れたCRF受容体アンタゴニスト作用を示し、且つ、
5 医薬として、薬理活性、投与量、安全性等の点を満足させ臨床で有効に作用する薬剤は未だ見出されていない。即ち、本発明の目的は、そのような優れたCRF受容体アンタゴニストを探索し、見出すことにある。

[0016] 本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、優れたCRF受容体アンタゴニスト作用を有する新規な化合物を見出した。すなわち本発明は、

<1>式



[式中、 R^1 は式 $-G^{12}-R^{12}$ （式中、 G^{12} は単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する； R^{12} はメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味する；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基または式 $-X^{6b}-X^{7b}$ （式中、 X^{6b} はメチレン基を意味する； X^{7b} は C_{1-6} アルキ

ル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基またはテトラヒドロフランーイル基を意味する。) で表わされる基を意味する；

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つは C_{1-6} アルコキシ基を意味し、残り1つは式 $-V^{1a}-V^{2a}$ (式中、 V^{1a} は単結合、式 $-CO-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を意味する； V^{2a} は水素原子、

5 水酸基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、式 $-N(R^{3c})R^{3d}$ (式中、 R^{3c} および R^{3d} はそれぞれ独立して、水素原子または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アル

10 キル基を意味する。) で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基またはテトラヒドロフランーイル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

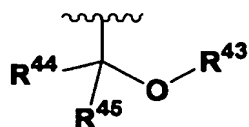
10 キル基を意味する。) で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基またはテトラヒドロフランーイル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

15 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基およびテトラヒドロフランーイル基からなる群。] で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20 <2> R^1 がメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基またはメトキシメチル基である前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<3> R^{40} および R^{42} がそれぞれ独立して C_{1-6} アルコキシ基を意味し、 R^{41} が式



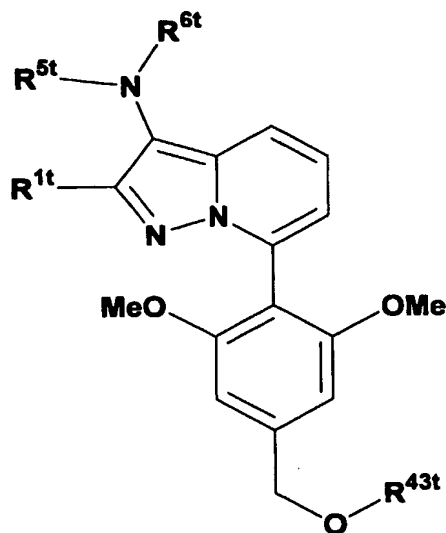
(式中、 R^{44} および R^{45} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル基またはエチ

ル基を意味する； R^{43} は下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基およびテトラヒドロフラン-1-イル基からなる群。）で表わされる基である前記<1>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<4>式



[式中、 R^{5t} および R^{6t} はそれぞれ独立して、シクロプロピルメチル基、（4-テトラヒドロピラニル）メチル基、（3-テトラヒドロフラニル）メチル基または（2-テトラヒドロフラニル）メチル基を意味する；

R^{1t} は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する； R^{43t} は C_{1-6} アルキル基を意味する。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<5> R^{43t} がメチル基である前記<4>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 6 > R^{1'}がメトキシ基、メチルチオ基またはエチル基である前記< 4 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 7 > R^{5'}がシクロプロピルメチル基または（4-テトラヒドロピラニル）メチル基である前記< 4 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

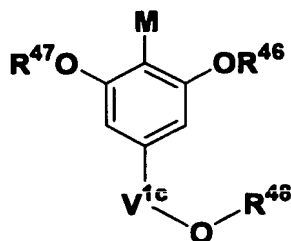
5 < 8 > R^{5'}が（4-テトラヒドロピラニル）メチル基である前記< 4 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

< 9 > R^{5'}が（4-テトラヒドロピラニル）メチル基であり、R^{6'}がシクロプロピルメチル基である前記< 4 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

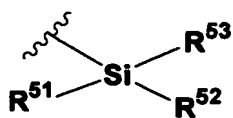
10 < 10 >化合物が、N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン、N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミンまたはN-シクロプロピルメチル-N-[7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル]-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミンである前記< 1 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

20 < 11 >化合物が、N-シクロプロピルメチル-N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミンである前記< 1 >記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

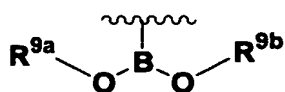
< 12 >式



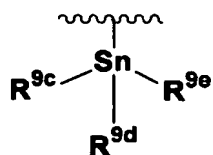
[式中、 R^{48} は水素原子、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基または式



(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を意味する。) で表わされる基を意味する； R^{46} および R^{47} はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を意味する； V^{1c} は C_{1-6} アルキレン基を意味する；Mは式



(式中、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、または R^{9a} および R^{9b} は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。) で表わされる基または式



(式中、 R^{9c} 、 R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル

基、テトラヒドロピランーイル基およびテトラヒドロフランーイル基からなる群。
。

ただし、

(i) 4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸および

5 (ii) 4-(((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸、を除く。]で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<13> R⁴⁶およびR⁴⁷がメチル基であり、V^{1c}がメチレン基である前記<12>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

10 <14> R⁴⁶およびR⁴⁷がメチル基であり、V^{1c}がメチレン基であり、かつR⁴⁸がメチル基である前記<12>記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物；

<15> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor; CRF) 受容体アンタゴ
15 ニスト；

<16> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) 1受容体のアンタゴニスト；

<17> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (CRF) が関与する疾患の治療剤または予防剤；

20 <18> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなるうつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または統合失調症 (分裂病) の治療剤または予防剤；

25 <19> 前記<1>記載の化合物もしくはその塩を含有してなる消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤；

< 2 0 > 前記< 1 >記載の化合物もしくはその塩を投与する、副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）が関与する疾患の治療または予防方法；

< 2 1 > 前記< 1 >記載の化合物もしくはその塩を投与する、うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または統合失調症（分裂病）の治療または予防方法；

< 2 2 > 前記< 1 >記載の化合物もしくはその塩を投与する、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療または予防方法；

< 2 3 > 薬剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用；

< 2 4 > 副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF） 1 受容体の阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤のための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用

などに関するものである。

発明を実施するための最良の形態

[0 0 1 7] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

[0 0 1 8] なお、本明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。本発明化合物は結晶であっても非晶質であってもよく、また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれか

の結晶形が単一であっても結晶形等の混合物であってもよく、そして、本発明にかかる化合物には無水物、水和物またはそれらの混合物が包含される。さらに、本発明にかかる化合物が生体内で分解されて生じる、いわゆる代謝物も本発明の特許請求の範囲に包含される。

5 〔００１９〕 本明細書における「ＣＲＦ受容体アンタゴニスト」とは、ＣＲＦ受容体を不活性化することができる物質を意味する。さらに当該物質には、ＣＲＦの生理学的作用を減弱または阻害することができる物質も含まれる。

10 〔００２０〕 本明細書における「ＣＲＦが関与する疾患」または「ＣＲＦ受容体が関与する疾患」に含まれる疾患としては、例えばうつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待または産後うつ病等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、統合失調症（分裂病）、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐、アルツハイマー病、アルツハイマー型老年性痴呆、神経変性疾患、多発梗塞性痴呆、老年期の痴呆、神経性食思不振症、摂食障害、肥満、糖尿病、アルコール依存症、薬物嗜好、薬物禁断症状、アルコール禁断症状、睡眠障害、不眠症、偏頭痛、ストレス性頭痛、筋緊張性頭痛、虚血性神経障害、興奮毒性神経障害、脳卒中、進行性核上麻痺、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、
20 筋肉痙攣、慢性疲労症候群、精神社会的発育不全、てんかん、頭部外傷、脊髄外傷、書痙、痙性斜頸、頸肩腕症候群、原発性緑内障、メニエール症候群、自律神経失調症、脱毛症、神経症、高血圧、心臓血管障害、頻脈、鬱血性心麻痺、過呼吸症候群、気管支喘息、無呼吸症候群、乳児突然死症候群、炎症性障害、疼痛、アレルギー性疾患、インポテンツ、更年期障害、受精障害、不妊症、癌、ＨＩＶ
25 感染時の免疫機能異常、ストレスによる免疫機能異常、出血性ストレス、クッシング症候群、甲状腺機能異常、脳脊髄膜炎、先端巨大症、失禁、骨粗鬆症等があ

げられる。本発明にかかる化合物は、前記疾患の治療または予防に有効である。

[0021] 本明細書における「神経変性疾患」とは、急性変性疾患または慢性変性疾患を示し、具体的には例えばくも膜下出血、脳血管障害急性期等による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄小脳変性症等を示す。本明細書における「摂食障害」とは、食欲亢進、拒食症等を示す。本明細書における「心臓血管障害」とは、神経性狭心症等を示す。本明細書における「炎症性障害」とは、例えばリウマチ様関節炎、骨関節炎、腰痛等を示し、「アレルギー性疾患」とは、例えばアトピー性皮膚炎、湿疹、蕁麻疹、乾癬等を示す。

[0022] 本明細書において、「*n*」とはnormalを、「*sec*」とはsecondaryを、「*tert*」または「*t*」とはtertiaryを、それぞれ示す。

[0023] [R¹の意義]

R¹は式-G^{1z}-R^{1z}（式中、G^{1z}は単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する；R^{1z}はメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味するが、好ましい例としてはメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基、エトキシ基またはメトキシメチル基であり、より好ましくはエチル基、メトキシ基またはメチルチオ基であり、さらに好ましくはエチル基である。

[0024] [R⁵およびR⁶の意義]

R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基または式-X^{6b}-X^{7b}（式中、X^{6b}はメチレン基を意味する；X^{7b}はC₁₋₆アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基またはテトラヒドロフラン-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する。好ましくは、R⁵およびR⁶はそれぞれ独立して、*n*-プロピル基、*n*-ブチル基、（シクロブチル）メチル基、シクロプロピルメチル基、（テトラヒドロピラニル）メチル

基、(テトラヒドロフラニル)メチル基を意味する。より好ましくは、 R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、シクロプロピルメチル基、(4-テトラヒドロピラニル)メチル基、(3-テトラヒドロフラニル)メチル基または(2-テトラヒドロフラニル)メチル基を意味する。さらに好ましくは、 R^5 がシクロプロピルメチル基または(4-テトラヒドロピラニル)メチル基を意味し、もっとも好ましくは R^5 がシクロプロピルメチル基であり、 R^6 が(4-テトラヒドロピラニル)メチル基である。

[0025] [R^{40} 、 R^{41} および R^{42} の意義]

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つは C_{1-6} アルコキシ基を意味し、残り1つは式 $-V^{1a}-V^{2a}$ (式中、 V^{1a} は単結合、式 $-CO-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基、 C_{2-6} アルキニレン基を意味する； V^{2a} は水素原子、水酸基、下記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、式 $-N(R^{3c})R^{3d}$ (式中、 R^{3c} および R^{3d} はそれぞれ独立して、水素原子または前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。))で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-1-イル基またはテトラヒドロフラン-1-イル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

[0026] 好ましくは、 R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つはメトキシ基を意味する。より好ましくは R^{40} および R^{42} がメトキシ基を意味する。

[0027] [R^{43} の意義]

R^{43} は前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。好ましくは、 R^{43} は前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいメチル基または前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいエチル基を意味し、より好ましくは前記置換基B群から選ばれる1~

3個の基を有してもよいメチル基を意味し、さらに好ましくはメチル基を意味する。

[0028] [R⁴⁴およびR⁴⁵の意義]

R⁴⁴およびR⁴⁵はそれぞれ独立して、水素原子、メチル基またはエチル基を意味する。好ましくは、R⁴⁴およびR⁴⁵はそれぞれ独立して、水素原子またはメチル基を意味し、より好ましくはR⁴⁴およびR⁴⁵は水素原子を意味する。

[0029] [R^{1c}の意義]

R^{1c}は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する。好ましくは、R^{1c}は、メトキシ基、メチルチオ基またはエチル基を意味し、より好ましくはエチル基を意味する。

[0030] [R⁴⁶およびR⁴⁷の意義]

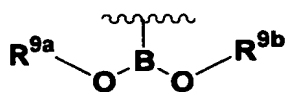
R⁴⁶およびR⁴⁷はそれぞれC₁₋₆アルキル基を意味する。好ましくは、R⁴⁶およびR⁴⁷はメチル基を意味する。

[0031] [V^{1c}の意義]

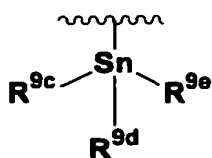
V^{1c}はC₁₋₆アルキレン基を意味する。好ましくはV^{1c}はメチレン基を意味する。

[0032] [Mの意義]

Mは式

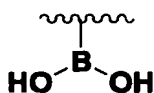


(式中、R^{9a}およびR^{9b}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味し、またはR^{9a}およびR^{9b}は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。)で表わされる基または式

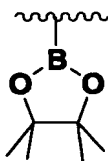


(式中、 R^{9c} 、 R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

[0033] 好ましくはMは式

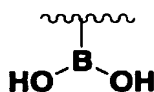


または



5

で表わされる基を意味し、より好ましくは式



で表わされる基を意味する。

[0034] 本明細書において表わされる「ピロリジニル基」とは、ピロリジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えば1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味する。

10

[0035] 本明細書において表わされる「ピペラジニル基」とは、ピペラジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えば1-ピペラジニル基、2-ピペラジニル基、3-ピペラジニル基または4-ピペラジニル基を意味する。

15

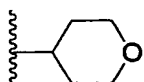
[0036] 本明細書において表わされる「ピペリジル基」とは、ピペリジンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えば1-ピペリジル基、2-ピペリジル基、3-ピペリジル基または4-ピペリジル基を意味する。

20

[0037] 本明細書において表わされる「モルホリニル基」とは、モルホリ

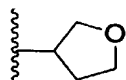
ンから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えば2-モルホリニル基、3-モルホリニル基または4-モルホリニル基を意味する。

5 [0038] 本明細書において表わされる「テトラヒドロピラン-イル基」とは、テトラヒドロピランから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えばテトラヒドロピラン-2-イル基、テトラヒドロピラン-3-イル基またはテトラヒドロピラン-4-イル基を意味し、好ましくは式



で表されるテトラヒドロピラン-4-イル基を意味する。

10 [0039] 本明細書において表わされる「テトラヒドロフラン-イル基」とは、テトラヒドロフランから任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基であり、具体的には例えばテトラヒドロフラン-2-イル基、またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくは式



15 で表されるテトラヒドロフラン-3-イル基を意味する。

[0040] 本明細書において表される(4-テトラヒドロピラニル)メチル基とは前記テトラヒドロピラン-4-イル基で置換されたメチル基を意味する。

[0041] 本明細書において表される(2-テトラヒドロフラニル)メチル基とは前記テトラヒドロフラン-2-イル基で置換されたメチル基を意味する。

20 [0042] 本明細書において表される(3-テトラヒドロフラニル)メチル基とは前記テトラヒドロフラン-3-イル基で置換されたメチル基を意味する。

[0043] 本明細書におけるハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子を示し、好ましくはフッ素原子、塩素原子、臭素原子である。

[0044] 本明細書における C_{1-6} アルキル基とは、炭素数が1～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルキル基を示し、好ましくはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i so-プロピル基、 n -ブチル基、 i so-ブチル基、 sec -ブチル基、 $tert$ -ブチル基、 n -ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、 n -ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基等の基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、 n -プロピル基、 i so-プロピル基または $tert$ -ブチル基であり、さらに好ましくはメチル基、エチル基、 i so-プロピル基である。

[0045] 本明細書における C_{2-6} アルケニル基とは、炭素数が2～6個の直鎖状または分枝鎖状のアルケニル基を示し、当該基における好適な例はビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサレンジエニル基、1, 6-ヘキサレンジエニル基等である。

[0046] 本明細書における C_{2-6} アルキニル基とは、炭素数が2～6個のアルキニル基を示し、当該基における好適な例はエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサンジイン

イル基、1, 6-ヘキサンジインイル基等である。

[0047] 本明細書において用いる「 C_{1-6} アルキレン基」とは前記定義「 C_{1-6} アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えばメチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1, 2-エチレン基であり、より好ましくはメチレン基である。

[0048] 本明細書において用いる「 C_{2-6} アルケニレン基」とは前記定義「 C_{2-6} アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えばビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

[0049] 本明細書において用いる「 C_{2-6} アルキニレン基」とは前記定義の「 C_{2-6} アルキニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えばエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

[0050] 本明細書における C_{3-8} シクロアルキル基とは、3~8個の炭素原子の環状の脂肪族炭化水素基を示し、例えばシクロプロピル基、シクロブチル

基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基であり、より好ましくはシクロプロピル基である。

[0051] 本明細書における C_{1-6} アルコキシ基とは、前記定義の「 C_{1-6} アルキル基」が結合した酸素原子を示し、例えばメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、 n -ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、 n -ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、 n -ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブチルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルオキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、 n -プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、 n -ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基であり、より好ましくはメトキシ基である。

[0052] 本明細書における置換基を有してもよいとは、前記置換基B群から選ばれる1~3個の基を有してもよいことを意味する。

[0053] 本明細書において表わされる「化合物もしくはその塩またはそれらの水和物」とは、(i) 化合物(I)、(ii) 化合物(I)の塩、(iii) 化合物(I)の水和物または(iv) 化合物(I)の塩の水和物を意味するが、好適には(i) 化合物(I)または(ii) 化合物(I)の塩であり、より好適には化合物(I)の塩である。

[0054] 本明細書において表わされる「水和物」とは、化合物に水が水和（溶媒和）している態様または化合物の塩に水が水和（溶媒和）している態様をいい、好適には当該化合物または化合物の塩 1 分子に対し水分子 0.1～8 分子の適宜な比で水和物を形成し、より好適には当該化合物 1 分子に対し水分子 0.

5 3～3 分子の適宜な比で水和物を形成する。

[0055] 本発明の化合物（I）の塩としては、本発明にかかる化合物と塩を形成するものであれば特に限定されないが、例えば無機酸との塩、有機酸との塩、酸性アミノ酸との塩などが挙げられ、中でも薬理学的に許容される塩が好ましい。酸は、当該化合物 1 分子に対し 0.1～5 分子の適宜な比で塩を形成する

10 。

[0056] 無機酸との塩の好ましい例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などとの塩が挙げられ、有機酸との塩の好ましい例としては、例えば酢酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、乳酸、ステアリン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、トシル酸（*p*-トルエンスルホン酸）などとの塩が挙げられる。

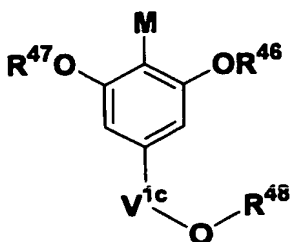
15

[0057] 酸性アミノ酸との塩の好ましい例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

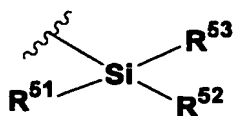
[0058] 本発明の化合物（I）の塩の好ましい例としては、塩酸、硫酸、ベンゼンスルホン酸、エタンスルホン酸、メタンスルホン酸、トシル酸、または臭化水素酸との塩が挙げられ、より好ましい例としては、トシル酸との塩が挙げられる。

20

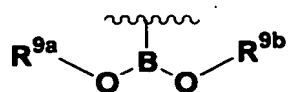
[0059] 下記一般式で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物（I）の合成中間体として極めて有用である。



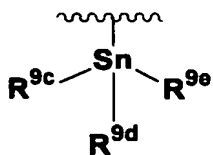
[式中、 R^{48} は水素原子、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基または式



(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を意味する。) で表わされる基を意味する； R^{46} および R^{47} はそれぞれ C_{1-6} アルキル基を意味する； V^{1c} は C_{1-6} アルキレン基を意味する；Mは式



(式中、 R^{9a} および R^{9b} はそれぞれ独立して、水素原子または C_{1-6} アルキル基を意味し、または R^{9a} および R^{9b} は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。) で表わされる基または式



(式中、 R^{9c} 、 R^{9d} および R^{9e} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル

基、テトラヒドロピランーイル基およびテトラヒドロフランーイル基からなる群。

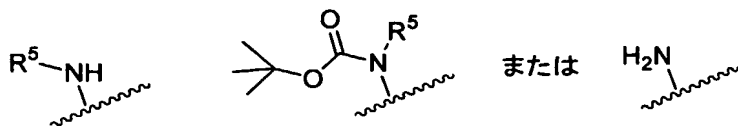
ただし、

(i) 4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸および

(ii) 4-(((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸を除く。]

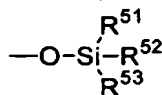
[0060] 下記化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、本発明に係る化合物(I)の合成中間体としても極めて有用である。

[1] 上記化合物(I)において $-NR^5R^6$ が



である化合物。

[2] 上記化合物(I)において V^{2a} が式

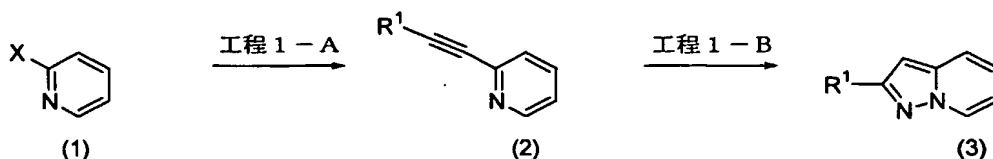


(式中、 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を意味する。)で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基またはp-トルエンスルホニルオキシ基である化合物。

[0061] 本発明にかかる前記式(I)で表わされる化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造スキームにおいて、 R^1 、 R^5 、 R^6 、 R^{9a} 、 R^{9b} 、 R^{9c} 、 R^{9d} 、 R^{9e} 、 R^{43} 、 R^{44} 、 R^{45} 、 R^{46} 、 R^{47} 、 R^{48} およびMはそれぞれ前記定義と同意義を、Xはハロゲン原子(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等)を、Arは1~3個の式 $-V^{1a}-V^{2a}$ (式中、 V^{1a} 、 V^{2a} はそれぞれ前記定義と同意義を表す)で表される基で置換されていてもよいフェニル基を、 R^{1c} および R^{1d} はそれぞれ置換基を有していても

よい、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基または C_{3-8} シクロアルキル基を、 R^{1a} は置換基を有していてもよい C_{1-6} アルキル基または置換基を有していてもよいベンジル基を、 X' は臭素原子、ヨウ素原子または水素原子を、 A はニトロソ基またはニトロ基を、 $Prot^N$ で表される基はアミノ基の保護基を、 $Prot^O$ で表される基は水酸基の保護基を、 B は Ar または X を〔 Ar と X はそれぞれ前記定義と同意義〕、 Lev は X 〔 X は前記定義と同意義〕またはスルホン酸エステル（例えば *p*-トルエンスルホニルオキシ基やメタンスルホニルオキシ基）などの脱離基を、 R^{11a} 、 R^{11b} 、 R^{11c} および R^{11d} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基または C_{2-6} アルキニル基を示し R^{11b} および R^{11c} は一緒になって4～8員環を形成しても良く、さらに該4～8員環は環内に N 、 O または S 原子などを複数個含んでも良い置換基を示し、 n は1～6の整数を示す。また、以下に記載する「室温」とは、 10°C ～ 40°C の範囲をいう。

[0062] 製造方法1



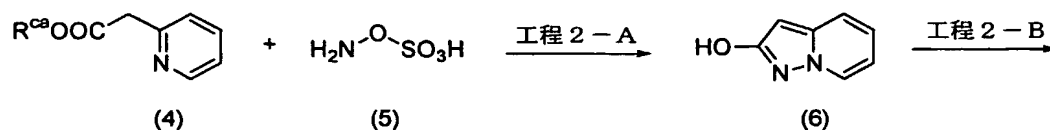
工程1-A：式(1)で表される2-ハロゲノピリジン誘導体と、アセチレン誘導体とを、パラジウム触媒とヨウ化銅(I)等の触媒存在下、塩基存在下、且つ、溶媒中または無溶媒で、 0°C ～ 250°C で反応させることによりアセチレン誘導体(2)を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、アニソール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使

用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン等があげられる。更にこれらの塩基を溶媒として使うこともできる。具体的にはパラジウムおよびニッケル触媒としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、パラジウム（II）アセテート／トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）／トリ-*tert*-ブチルホスフィン、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）-フェロセン〕パラジウム（0）、〔1, 2-ビス（ジフェニルホスフィン）エタン〕ジクロロニッケル（II）、〔1, 3-ビス（ジフェニルホスフィン）プロパン〕ジクロロニッケル（II）等があげられる。この場合、パラジウム触媒を0.001~0.2当量、触媒を0.001~0.2当量、アセチレン誘導体を1~20当量、塩基を1~20当量または溶媒として用いることが好ましい。

〔0063〕 工程1-B：式（2）で表されるアセチレン誘導体と、*N*-アミノ化剤（例えばヒドロキシルアミン・*O*-スルホン酸、*O*-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン等）とを、-50℃~40℃の間で、溶媒中または無溶媒で反応させることにより得られる*N*-アミノピリジニウム塩を、濾過などにより単離してまたはそのまま系内で、塩基存在下または非存在下、0℃~250℃の間で反応させることにより式（3）で表される閉環体を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、アニソール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いら

れる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等である。この場合、*N*-アミノ化剤を1
5 ～3当量、塩基を1～5当量用いることが好ましい。

[0064] 製造方法2

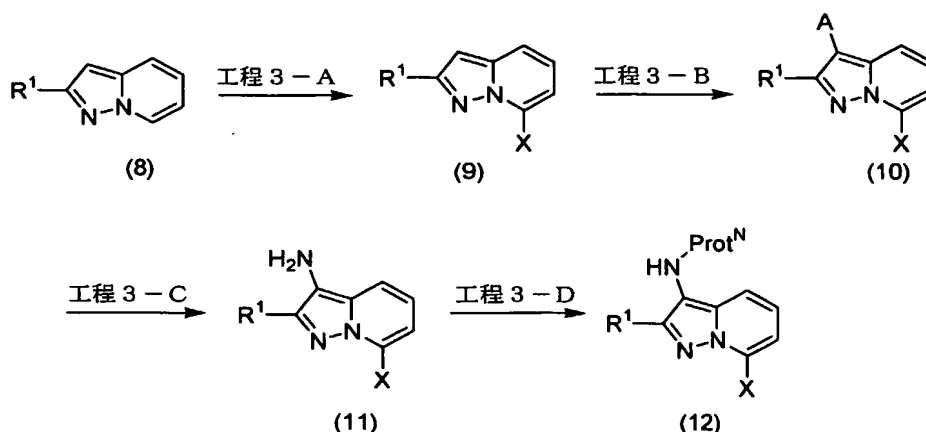


工程 2-A : 式 (4) で表される 2-ピリジル酢酸エステルとヒドロキシアミン
10 -*O*-スルホン酸(5)とを、塩基存在下または非存在下、溶媒中で反応させることにより、式 (6) で表される 2-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常 0℃～100℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、メタ
15 ノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、ヒドロキシアミン-*O*-スルホン酸を 0.1～2 当量、塩基を 1～3 当量用いることが好ましい。

[0065] 工程 2-B : 式 (6) で表される 2-ヒドロキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体と、アルキル化剤とを、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、反応させることにより、式(7)で表される誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常 0℃～100℃である。用いる溶媒は、出発原料
20

、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、アルキル化剤として、ジメチル硫酸、ジエチル硫酸、アルキルハライド、ジアゾメタン、トリメチルシリルジアゾメタン等があげられる。また、用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン、ジエチルアミン、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド等があげられる。この場合、アルキル化剤を1～3当量、塩基を1～15当量用いることが好ましい。

[0066] 製造方法3



工程3-A：式(8)で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体（前記製造方法1での化合物(3)、前記製造方法2での化合物(7)など）と、アルキルリチウム試薬（例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等）とを、不活性溶媒中で反応させた後、ハロゲン化剤と反応させることにより、式(9)で表される7位にハロゲンが導入されたピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常-100℃～40℃である。用いるハロゲン化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異

なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には臭素、ヨウ素、*N*-クロロこはく酸イミド、*N*-ブロモこはく酸イミド、*N*-ヨードこはく酸イミド、ヘキサクロロエタン、1, 2-ジブロモエタン、1, 2-ジブromo-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン、1, 2-ジヨードエタン等である。
5。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、アルキルリチウム試薬を1~2当量、ハロゲン化剤を1~3当量用いることが好ましい。

10 [0067] 工程3-B: 式(9)で表されるピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体と、ニトロ化剤とを、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、式(10)で表される3-ニトロピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常-70℃~200℃の間である。用いるニトロ化剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には硝酸銅三水和物、硝酸、発煙硝酸、硝酸ナトリウム、15 テトラフルオロほう酸ニトロニウム、硝酸アンモニウム等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には無水酢酸、酢酸、硫酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、20 テトラヒドロフラン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、ニトロ化剤を1~2当量用いることが好ましい。

[0068] また、ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体(9)と、亜硝酸ナトリウム等のニトロソ化剤とを、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、
25 式(10)で表される3-ニトロソピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体を得ることもできる。反応温度は、通常-40℃~100℃である。用いるニトロソ化

剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソアミルなどがあげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には無水酢酸、酢酸、塩酸、硫酸、無水トリフルオロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アセトニトリル、1, 2-ジメトキシエタン、水、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、ニトロソ化剤を1~2当量用いることが好ましい。

[0069] 工程3-C: 式(10)で表されるニトロ誘導体またはニトロソ誘導体と、金属(粉末)とを、酸存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、還元体である3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(11)を得ることができる。反応温度は、通常、-10℃~150℃である。用いる金属(粉末)としては、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には亜鉛、鉄、塩化錫(II)、塩化ニッケル(II)等があげられる。また、用いる酸は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には酢酸、塩酸、硫酸等である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、*n*-ブタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、金属(粉末)を1~10当量用いることが好ましい。

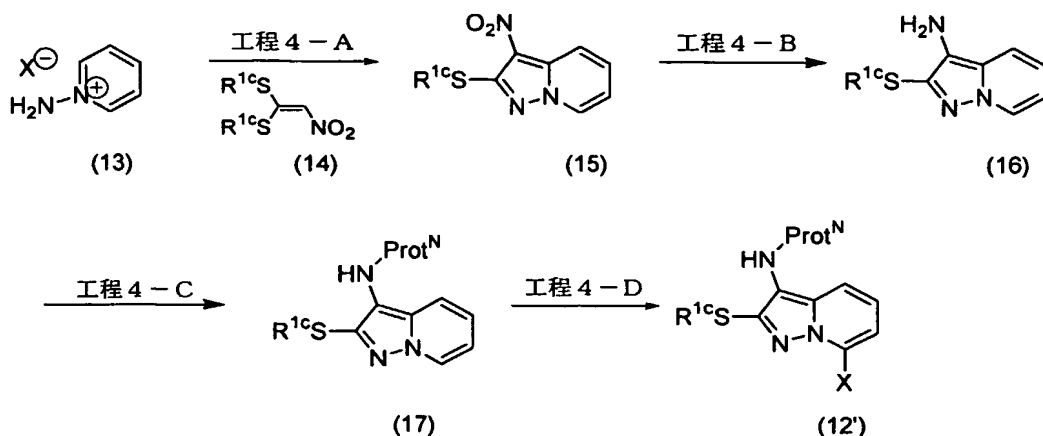
[0070] 別法として、式(10)で表されるニトロまたはニトロソ誘導体を、水素雰囲気下、不活性溶媒中、酸の存在下または非存在下で、Pd-Cなどの金属触媒を用いて、水素添加反応に付すことにより、還元体である3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(11)を得ることができる。用いられる水素の圧力は、通常1~100気圧で、反応温度は、通常0℃~200℃である。

用いる酸及び金属触媒は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適な酸としては酢酸、トリフルオロ酢酸、塩酸等があげられ、好適な金属触媒としてはPd-C, PtO₂, Pt-C, Raney-Ni等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはメタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、酢酸エチル、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、本反応においては、蟻酸アンモニウムなどをメタノールなどの溶媒中で、加熱することにより系内で水素を発生させ、金属触媒存在下反応させることによって3-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体(11)を得ることができる。この場合、金属触媒を5~100重量%用いることが好ましい。

[0071] 工程3-D: 式(11)で表される3-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体と、アミノ基の保護試薬(例えば二炭酸ジ-tert-ブチル等)とを反応させることにより、3位のアミノ基がカルバメート基(例えばtert-ブトキシカルボニル基等)で保護された3-アミノピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体(12)を得ることができる。反応は、溶媒中または無溶媒、且つ、塩基存在下または非存在下で行われる。また反応温度は、通常、-70℃~150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、クロロホルム、N,N-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、炭

酸水素ナトリウム、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等である。用いる保護基(スキーム中の「Prot^N」)として好適な例としては、*tert*-ブトキシカルボニル(Boc)以外に、9-フルオレニルメトキシカルボニル(Fmoc)、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル(Troc)等があげられ、その際にはその保護基に適した試薬および溶媒を用いた反応条件下で行うことによって、3位のアミノ基が保護される。この場合、アミノ基の保護試薬を1~3当量、塩基を1~5当量用いることが好ましい。

[0072] 製造方法4



工程4-A：式(13)で表される1-アミノピリジニウム塩誘導体と、式(14)で表される1,1-ビス(アルキルチオ)-2-ニトロエチレン誘導体とを、塩基存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、式(15)で表される3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を得ることができる(参考文献：Heterocycles, 1977, 6, 379)。反応温度は、通常0℃~200℃の間である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはエタノール、メタノール、1,2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる

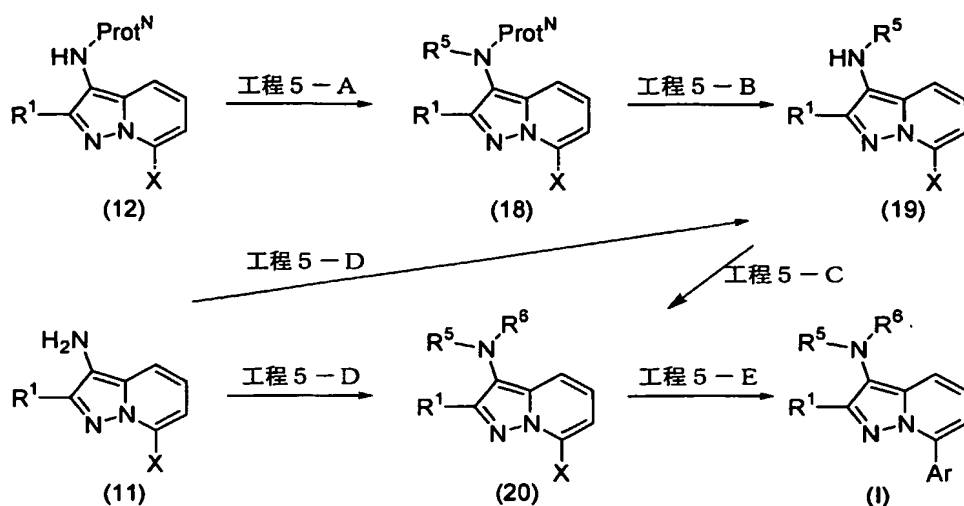
。用いる塩基は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、ナトリウムビス(トリメチルシリル)アミド等である。この場合、1, 1-ビス(アルキルチオ)-2-ニトロエチレン誘導体を1~2当量、塩基を1~5当量用いることが好ましい。

[0073] 工程4-B: 式(15)で表される3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記製造方法3の工程3-Cと同様にして反応させることにより、3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(16)を得ることができる。

[0074] 工程4-C: 式(16)で表される3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記製造方法3の工程3-Dと同様にして反応させることにより、アミノ基が保護された3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(17)を得ることができる。

[0075] 工程4-D: 式(17)で表されるアミノ基が保護された3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記製造方法3の工程3-Aと同様にして反応させることにより、7位にハロゲンが導入されたピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(12')を得ることができる。

[0076] 製造方法5



工程 5-A : アミノ基が Prot^N 基で保護された 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体 (12) と、アルキル化剤 (例えば、置換基を有していてもよいアルキルハライド等) とを反応させることにより、式 (18) で表されるアミノ基上に置換基が導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。反応は、溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下で行われる。反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、アセトン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。この場合、アルキル化剤を 1 ~ 3 当量、塩基を 1 ~ 5 当量用いることが好ましい。

[0077] 工程 5-B : 式 (18) で表される 3-アミノピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、脱保護反応に付することにより、脱保護されたピラゾロ

[1, 5-a] ピリジン誘導体(19)を得ることができる。本反応は、脱保護試薬存在下であっても非存在下であってもよい。反応温度は、通常、 -70°C ~ 200°C である。用いる脱保護試薬は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、ヨードトリメチルシラン、塩化アルミニウム(III)、トリメチルシリルトリフレート等があげられる。保護基として *tert*-ブトキシカルボニル(Boc)以外の基(例えばFmoc, Troc等)を用いた場合には、その保護基に適した試薬及び反応によって脱保護される。また、本反応は、溶媒中または無溶媒で行われ、溶媒中で行う場合、用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、アセトニトリル、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、脱保護試薬を1~30当量用いることが好ましい。

[0078] 工程5-C: 式(19)で表されるピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体と、カルボニル誘導体(例えばジエチルケトン等)、アルデヒド誘導体(例えばプロピオンアルデヒド等)またはカルボニル等価体(たとえば((1-エトキシシクロプロピル)オキシ)トリメチルシラン等やアセタールで保護された置換基等)とを、還元剤存在下で反応させることにより、式(20)で表されるピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を得ることが出来る。反応温度は、通常、 -10°C ~ 150°C である。本反応は、酸存在下または非存在下、また、溶媒中または無溶媒、更に、無機塩存在下または非存在下で行われる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニ

トリル、エタノール、メタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる酸、無機塩および還元剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、酸としては、酢酸、硫酸等が、無機塩としては、硫酸ナトリウム等があげられ、また還元剤としては、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等がそれぞれあげられる。この場合、カルボニル及びアルデヒド誘導体（等価体を含む）を1～20当量、還元剤を1～5当量、無機塩を1～30当量用いることが好ましい。

[0079] また、ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体(19)とアシル化剤とを、塩基存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、アミノ基がアシル化されたピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体(20)を得ることが出来る。反応温度は、通常、-20℃～150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、アセトニトリル、エタノール、メタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いることができる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、トリエチルアミン、ピリジン、ジイソプロピルエチルアミン、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。この場合、アシル化剤を1～3当量、塩基を1～20当量用いることが好ましい。

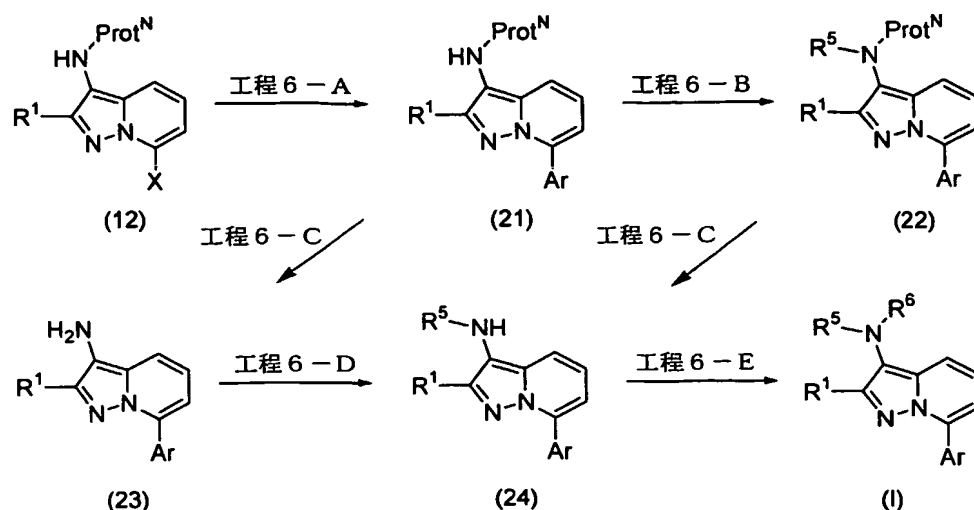
[0080] 工程5-D: 式(11)で表される3-アミノピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン誘導体と、カルボニル誘導体（例えばジエチルケトン等）またはアルデヒド誘導体（例えばプロピオンアルデヒド等）とを、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤存在下反応させることにより、式(19)または式

(20)で表されるピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリジン誘導体を得られる。このとき用いるカルボニル誘導体やアルデヒド誘導体のモル数や反応時間により、置換基が1つ導入されたピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリジン誘導体(19)または置換基が2つ導入されたピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリジン誘導体(20)を得ることができる。本反応は、酸存在下または非存在下で、溶媒中または無溶媒、且つ、無機塩存在下または非存在下で行われる。反応温度は、通常、-10℃~150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いることができる。用いる酸、無機塩、および還元剤は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には、酸としては酢酸、硫酸等が、無機塩としては硫酸ナトリウム等が、還元剤としてはトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム等がそれぞれあげられる。この場合、カルボニルまたはアルデヒド誘導体を1~20当量、還元剤を1~5当量、無機塩を1~30当量用いることが好ましい。

[0081] 工程5-E: 式(20)で表されるピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリジン誘導体を、金属アリール試薬または金属ヘテロアリール試薬と、遷移金属触媒とを用い、塩基存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で反応させることにより、7位にアリール基またはヘテロアリール基が置換したピラゾロ〔1, 5-*a*〕ピリジン誘導体(I)を得ることが出来る。反応温度は、通常、0℃~200℃である。一般的に使用されている試薬および触媒の組み合わせはアリールホウ酸化合物/パラジウム触媒(Suzuki reaction; N. Miyaura, A. Suzuki, *Chemical Reviews* 1995, 95, 2457)、アリールトリアルキル錫化合物/パラジウム触媒(Stille

le reaction; T. N. Mitchell, *Synthesis* 1992, 803)、アリール亜鉛化合物／パラジウム触媒、アリールグリニヤール化合物／ニッケル触媒を含む。具体的に用いるパラジウムおよびニッケル触媒としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、パラジウム（II）アセテート／トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）／トリ-*tert*-ブチルホスフィン、ジクロロ〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィン）-フェロセン〕パラジウム（0）、〔1, 2-ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン〕ジクロロニッケル（II）、〔1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン〕ジクロロニッケル（II）等があげられる。用いる溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、メシチレン、アニソール、*N,N*-ジメチルホルムアミド、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、*n*-ブタノール、エタノール、メタノール、1-メチル-2-ピロリジノン、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基としては出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化バリウム、フッ化セシウム、フッ化カリウム、炭酸水素ナトリウム、トリエチルアミン等である。この場合、金属アリール試薬もしくは金属ヘテロアリール試薬を1～2当量、遷移金属触媒を0.001～0.2当量、塩基を1～5当量用いることが好ましい。

[0082] 製造方法6



工程 6-A : 式(12)で表される 3 位のアミノ基が保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-E と同様にして反応させることにより、7 位に Ar 基が導入されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(21)を得ることができる。

[0083] 工程 6-B : 式(21)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-A と同様にして反応させることにより、式(22)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。

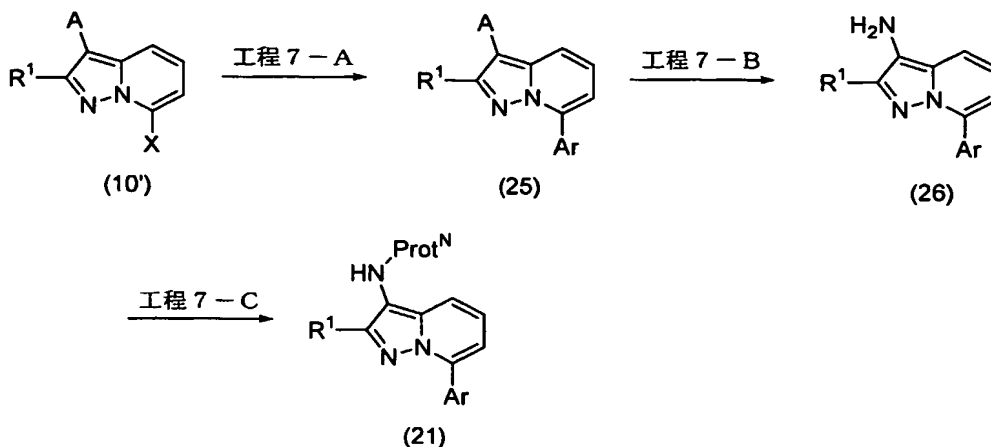
[0084] 工程 6-C : 式(21)及び(22)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-B と同様にして反応させることにより、それぞれ脱保護されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体(23)または(24)を得ることができる。

[0085] 工程 6-D : 式(23)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法 5 の工程 5-D と同様にして反応させることにより、反応条件等により式(24)または (I) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体を得ることができる。

[0086] 工程 6-E : 式(24)で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジ

ン誘導体を、前記記載の製造方法5の工程5-Cと同様にして反応させることにより、式(I)で表されるピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を得ることができる。

[0087] 製造方法7

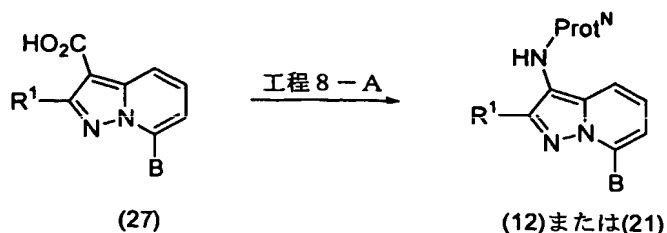


工程 7-A : 式(10')で表される 3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体または 3-ニトロソピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法5の工程5-Eと同様にして反応させることにより、7位にAr基が置換したピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(25)を得ることができる。

工程 7-B : 式(25)で表される 3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体または 3-ニトロソピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法3の工程3-Cと同様にして反応させることにより、還元体である 3-アミノピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(26)を得ることができる。

工程 7-C : 式(26)で表される 3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体または 3-ニトロソピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、前記記載の製造方法3の工程3-Dと同様にして反応させることにより、3位のアミノ基が保護されたピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体(21)を得ることができる。

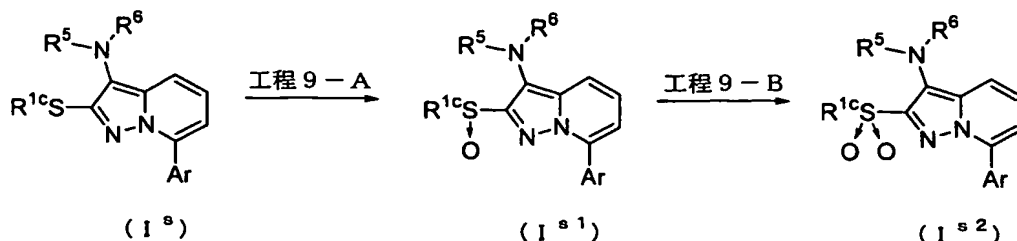
[0 0 9 0] 製造方法 8



工程 8 - A : 式 (27) で表わされるカルボン酸誘導体と、アジド化剤（例えばジフェニルホスホリルアジド（D P P A）、ナトリウムアジド等）とを、溶媒中または無溶媒で、且つ、塩基存在下または非存在下で、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ の温度で反応させ、酸アジド誘導体とし、当該酸アジド誘導体を $40^{\circ}\text{C} \sim 250^{\circ}\text{C}$ に加熱して C u r t i u s 転移反応等の転移反応を起こし、系内でイソシアネートを発生させ、次いで *t e r t*-ブタノール等との反応に付すことによって、*t e r t*-ブトキシカルボニル（B o c）等のカルバメート基などで保護された 3-アミノピラゾロ [1 , 5 - *a*] ピリジン誘導体 ((12) または (21)) を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはトルエン、キシレン、ジフェニルエーテル、*t e r t*-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、*N, N*-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-（ジメチルアミノ）ピリジン、ピリジン等があげられる。別法として、前記酸アジド誘導体を合成するために、カルボン酸誘導体 (27) を酸クロライドや混合酸無水物に誘導し、次いでアジド化剤（例えばアジ化ナトリウム、トリメチルシリルアジド等）と反応に付すことにより、酸アジド誘導体にすることもできる。さらに、別法として、H o f m a n n 転位反応、S c h m i d t 転位反応によっても目的とする化合物 ((12) または (21)) を得ることができる。この場合、アジド化剤を 1

～3当量、塩基を1～5当量、*tert*-ブタノールを1～50当量もしくは溶媒として用いることが好ましい。

[0091] 製造方法9

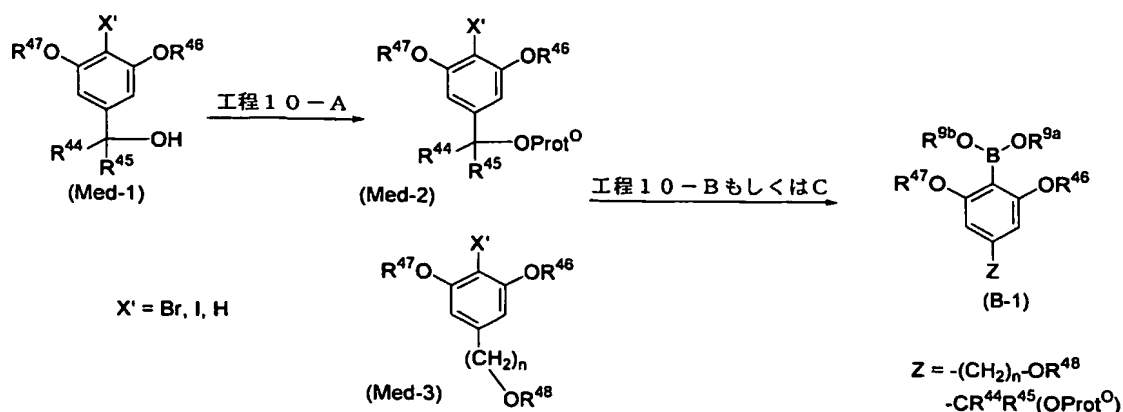


5 工程9-A：式（I^s）で表されるスルフィド誘導体を、溶媒中または無溶媒で、*m*-クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて酸化することにより、スルホキシド誘導体（I^{s1}）を得ることが出来る。反応温度は、通常－70℃～150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、
 10 出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、ニトロメタン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いられる酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸、
 15 トリフルオロ過酢酸、ビス（トリメチルシリル）過酸、過ヨウ素酸ナトリウム、四酸化二窒素、硝酸－硫酸による混酸、クロム酸等があげられる。この場合、酸化剤を1～2当量用いることが好ましい。

[0092] 工程9-B：スルホキシド誘導体（I^{s1}）を、溶媒中または無溶媒で、*m*-クロロ過安息香酸などの酸化剤を用いて酸化することにより、スルホン誘導体（I^{s2}）を得ることが出来る。反応温度は、通常－70℃～150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず、
 20 出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には、アセトン、酢酸、トリフルオロ酢酸、ジクロロメタン、クロロホルム、トルエン、メタノール、エタノール、水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いられる酸化剤としては、*m*-クロロ過安息香酸、クロム酸、四

酸化オスミウム、過マンガン酸カリウム等があげられる。この場合、酸化剤を 1～2 当量用いることが好ましい。

[0093] 製造方法 10



- 5 工程 10-A：式 (Med-1) で表されるベンジルアルコール誘導体と、水酸基の保護基として用いることが出来る置換基導入剤（例えばシリル化剤や置換基を有してもよいアルキル化剤等）等とを、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、反応させることにより、式 (Med-2) で表される水酸基が保護された誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-70^{\circ}\text{C} \sim 200^{\circ}\text{C}$ である。用いる
- 10 溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また用いられる塩基としては、例えば水素化ナトリウム、水素化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、トリエチルアミン、
- 15 ピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジン等があげられる。また、シリル化剤として、トリメチルシリルクロライド、*tert*-ブチルジメチルシリルクロライド、*tert*-ブチルジフェニルシリルクロライド等があげられる。また、置換基を有するアルキル化剤として、メトキシメチルクロライド、ベンジルクロライド等
- 20 等があげられる。この場合、置換基導入剤を 1～3 当量、塩基を 1～5 当量

用いることが好ましい。

〔0094〕 工程10-B：式(Med-2)または(Med-3)で表される化合物と、アルキルリチウム試薬（例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等）またはグリニャール試薬（例えばメチルマグネシウムブロマイド、イソプロピルマグネシウムブロマイド等）等とを、不活性溶媒中で反応させた後、ホウ酸エステル等と反応させることにより、式(B-1)で表されるホウ酸誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C}\sim 80^{\circ}\text{C}$ である。用いるホウ酸エステルは、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリメチルほう酸エステル、トリエチルほう酸エステル、トリイソプロピルほう酸エステル、2-メトキシ-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン等である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。またアルキルリチウム試薬を用いる場合には、より反応性を高めるために金属錯体形成剤（例えば、*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチル亜リン酸トリアミド（HMPA）等）を加えることもある。この場合、アルキルリチウム試薬もしくはグリニャール試薬を1～2当量、ホウ酸エステルを1～3当量、金属錯体形成剤を1～2当量用いることが好ましい。

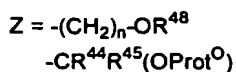
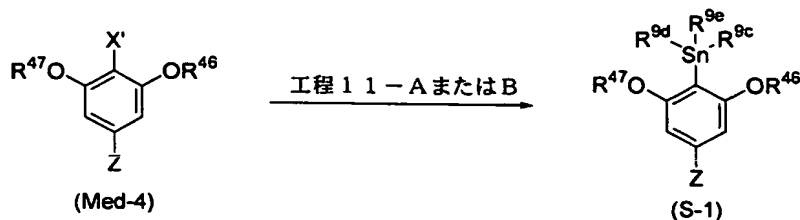
〔0095〕 工程10-C：また、溶媒中または無溶媒で、パラジウムなどの遷移金属触媒を用い、塩基存在下または非存在下、式(Med-2)または(Med-3)で表される化合物と、アルコキシジボロンあるいはピナコールボランとをカップリング反応をさせることにより、化合物(B-1)を得ることができる。反応温度は、通常、 $0^{\circ}\text{C}\sim 250^{\circ}\text{C}$ である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定され

ないが、好適にはトルエン、キシレン、1, 4-ジオキサン、ジクロロエタン、アセトニトリル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。用いる塩基は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、

5、好適にはトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、酢酸カリウム、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン (DBU) 等があげられる。用いるアルコキシジボロンは出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはビス (ピナコラート) ジボロン、ビス (ネオペンチルグリコラート) ジボロン、ビス (ヘキシレングリコラート) ジボロン等があげられる。用いるパラジウム触媒は、やはり出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0)、パラジウム (II) アセテート/トリフェニルホスフィン、塩化パラジウム (II)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) /トリ-*tert*-ブチルホスフィン、ジクロロ [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィン) -フェロセン] パラジウム (0)、[1, 2-ビス (ジフェニルホスフィノ) エタン] ジクロロニッケル (II)、[1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン] ジクロロニッケル (II) 等があげられる。この場合、遷移金属触媒を0. 001~0. 2当量、塩基を1~20当量、アルコキシボランもしくはピナコールボランを1~3当量用いることが好ましい。

10
15
20

[0096] 製造方法11

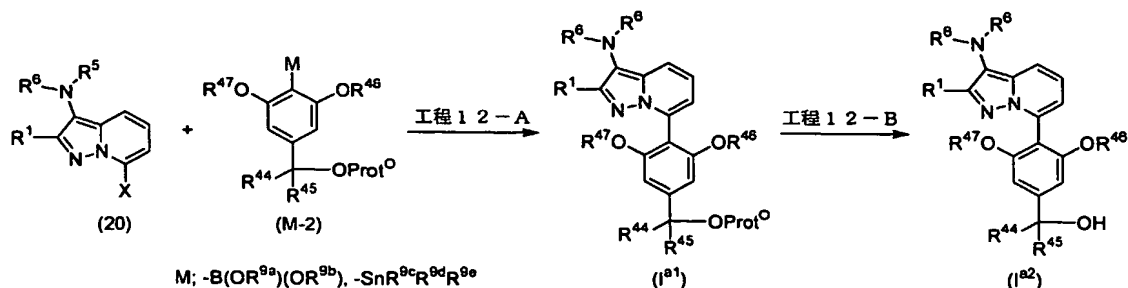


工程 11-A : 式 (Med-4) で表される誘導体と、アルキルリチウム試薬 (例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等) またはグリニャール試薬 (例えばメチルマグネシウムブロマイド、イソプロピルマグネシウムブロマイド等) とを、不活性溶媒中で反応させた後、ハロゲン化トリアルキル錫試薬と反応させることにより、式 (S-1) で表されるトリアルキル錫誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、 $-100^{\circ}\text{C} \sim 50^{\circ}\text{C}$ である。用いるハロゲン化トリアルキル錫試薬は、出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適には塩化トリメチル錫、塩化トリエチル錫、塩化トリブチル錫、臭化トリメチル錫、臭化トリエチル錫、臭化トリブチル錫等である。用いる不活性溶媒は出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。またアルキルリチウム試薬を用いる場合には、より反応性を高めるために金属錯体形成剤 (例えば *N, N, N', N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチル亜リン酸トリアミド (HMPA) 等) を加えることもある。この場合、アルキルリチウム試薬もしくはグリニャール試薬を 1~2 当量、金属錯体形成剤を 1~2 当量、ハロゲン化トリアルキル錫を 1~2 当量用いることが好ましい。

[0097] 工程 11-B : 式 (Med-4) で表される化合物と、製造方法 10 の工程 C と同様にヘキサメチル二錫 (IV)、ビス (トリブチル錫 (IV)) 等

とをカップリング反応させることにより、式(S-1)で表されるトリアルキル錫誘導体を得ることができる。

[0098] 製造方法12

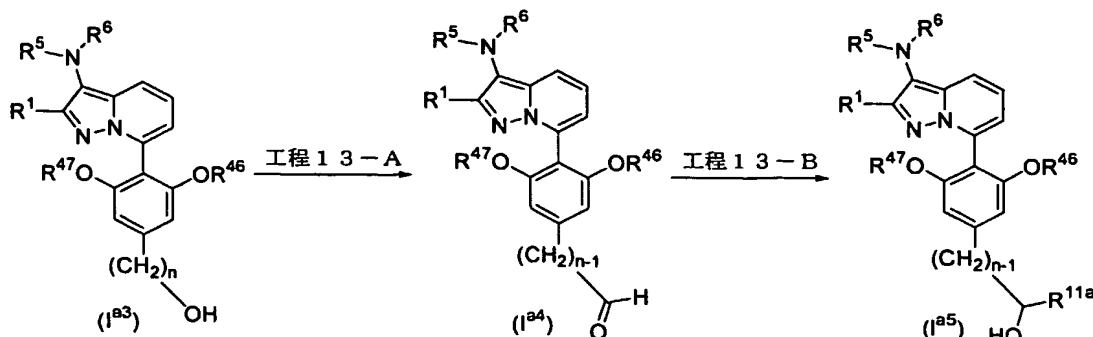


- 5 工程12-A：前記製造方法5の工程5-Eと同様に、遷移金属触媒存在下、式(20)で表される化合物と、式(M-2)で表される金属アリール試薬とをカップリング反応させることにより、式(I^{a1})で表される誘導体を得ることができる。

- [0099] 工程12-B：式(I^{a1})で表される保護された水酸基を有するピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を、保護基に適合した脱保護反応によって、式(I^{a2})で表されるアルコールを有するピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体を得ることが出来る。この脱保護反応は、脱保護試薬存在下または非存在下、溶媒中または無溶媒で-80℃～200℃の間で反応させることにより行われる。例えばシリル基で保護された場合においては、溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適には酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、メタノール、エタノール、ジクロロメタン、クロロホルム、ニトロメタン、フェノール、アニソール、チオフェノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、用いられる脱保護試薬としては、例えばテトラブチルアンモニウムフルオリド、フッ化水素酸、フッ化セシウム等のフッ素アニオンを発生するものや、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸等の酸等や炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基等があげられる。また、ベンジルエーテ
- 10
- 15
- 20

ルなどの場合においては、Pd-Cなどの金属触媒存在下、エタノール等の溶媒中、水素添加反応によってベンジル基を脱保護することが出来る。

[0100] 製造方法13

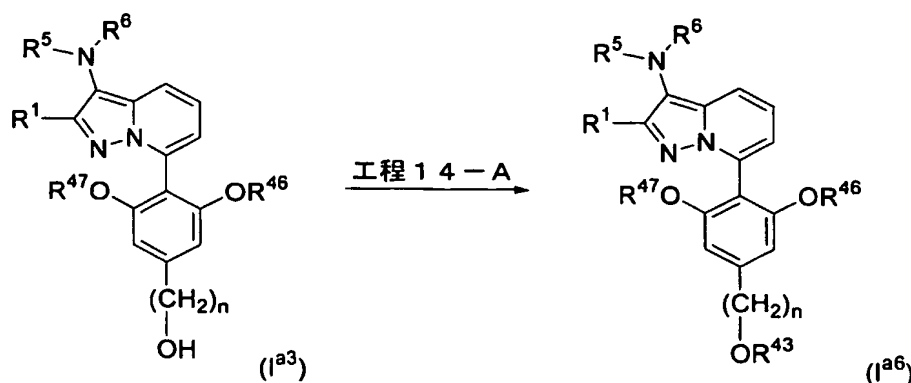


5 工程13-A：式(I^{a3})で表される1級アルコールを有するピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体を、溶媒中または無溶媒で、酸化剤存在下、酸化反応させることにより式(I^{a4})で表されるアルデヒド誘導体得られる。反応温度は、通常、-78℃～150℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1,2-ジクロロエタン、ジクロロメタン、クロロホルム、アセトニトリル、トルエン、ジメチルスルホキシド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いることができる。また、用いる酸化剤としては、塩化オキザリル等の活性化剤を用いたジメチルスルホキシド酸化(Swern酸化)、金属試薬として活性化二酸化マンガン、三酸化硫黄ピリジン錯体、クロクロム酸ピリジニウム(PCC)、二クロム酸ピリジニウム(PDC)、2,3-ジクロロ-5,6-ジシアノ-1,4-ベンゾキノン(DDQ)、Desse-Martin試薬などがあげられる。この場合、酸化剤を1～30当量用いることが好ましい。

20 [0101] 工程13-B：式(I^{a4})で表されるアルデヒドを有するピラゾロ[1, 5-a]ピリジン誘導体と、グリニャール試薬、アルキルリチウム、アルキル亜鉛、アルキルセリウムなどのアルキル金属試薬とを、不活性溶媒中ま

たは無溶媒で反応させることにより式 (I^{a5}) で表されるピラゾロ [1, 5-a] ピリジン誘導体得られる。反応温度は、通常、-80℃~80℃である。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはヘキサン、ペンタン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、アルキル金属試薬を1~2当量用いることが好ましい。

[0102] 製造方法14



工程14-A：式 (I^{a3}) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-a]

ピリジン誘導体と、アルキル化剤（アルキルハライド、ジアルキル硫酸、アルキルスルホン酸エステルなど）等とを、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、また相間移動触媒存在下または非存在下で反応させることにより、式

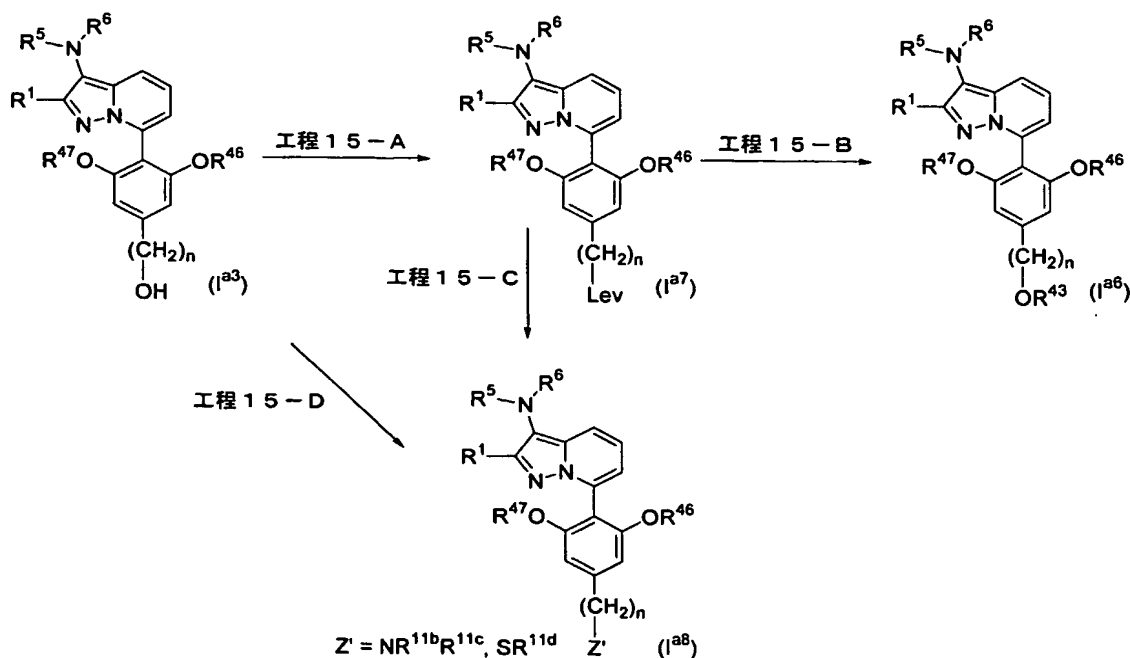
(I^{a6}) で表される水酸基がアルキル化されたピラゾロ [1, 5-a] ピリジ

ン誘導体を得ることができる。反応温度は、通常、-10℃~200℃である。

用いる溶媒は、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、アセトン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、エタノール、アセトニトリル、トルエン水等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、用いる塩基は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害し

ない限りにおいて特に限定されないが、好適には水素化カリウム、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化バリウム、酸化銀、酸化バリウム等があげられる。用いる相間移動触媒は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはヨウ化テトラブチルアンモニウム、臭化テトラブチルアンモニウム、硫酸水素テトラブチルアンモニウム等である。この場合、アルキル化剤を1～2当量、塩基を1～2当量、相間移動触媒を1～2当量用いることが好ましい。

[0103] 製造方法15



工程15-A：式(I^{a3})で表される水酸基を有するピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体の水酸基を脱離基に変換した、式(I^{a7})で表されるピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体の製造方法を以下に示す。

[0104] スルホン酸エステル化反応：式(I^{a3})で表される水酸基を有するピラゾロ[1,5-a]ピリジン誘導体と、スルホン酸エステル化試薬とを、溶媒中または無溶媒で、塩基存在下または非存在下、0℃～250℃で反応さ

せることにより、式 (I^{a7}) で表されるスルホン酸エステル誘導体を得ることができる。用いるスルホン酸エステル化試薬としては使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはメタンスルホンクロリド、トシルクロリド、トシルフルオライド、メタンスルホン酸無水物、トシル酸無水物、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等があげられる。

5 用いる塩基は使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはトリエチルアミン、*N*-メチルモルホリン、ピリジン等があげられる。用いる溶媒は、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、*tert*-ブチルエーテル、アセトニトリル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。この場合、スルホン酸エステル化試薬を 1~2 当量、塩基を 1~2 当量用いることが好ましい。

15 [0105] ハロゲン化（クロロ化、ブロモ化、ヨード化）反応：溶媒中または無溶媒で、0℃~250℃で、式 (I^{a3}) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体と、例えば、*N*-クロロスクシンイミド、オキシ塩化リン、塩化チオニル、四臭化炭素、*N*-ブロモスクシンイミド、臭素、三臭化リン、五臭化リン、ヨウ素等のハロゲン化剤またはトリフェニルホスフィンと四塩化炭素、四臭化炭素とを反応させることにより、ハロゲン化体 (I^{a7})

20 を得ることができる。反応液中、トリエチルアミン、イミダゾール、4- (ジメチルアミノ) ピリジン等の塩基を加えることもできる。用いる溶媒は試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、トルエン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。また、溶媒

25 中または無溶媒で、0℃~250℃で、式 (I^{a3}) で表される化合物と、塩化

チオニル、メタンスルホニルクロライド等とを直接反応させても (I^{a7}) を得ることができる。

[0106] フッ素化反応：式 (I^{a3}) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体と、フッ素化試薬とを、溶媒中または無溶媒で、
5 -78℃～0℃で反応させることにより、式 (I^{a7}) で表されるフッ素化されたピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、
試薬により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはジクロロメタン、ジグリム、イソオクタン、モノフルオロトリクロロメタン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として
10 用いられる。用いるフッ素化試薬は、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されないが、好適にはジエチルアミノ硫黄トリフルオリド (DAST)、四フッ化硫黄、モルホリノ硫黄トリフルオリド (morph-DAST) 等があげられる。この場合、フッ素化試薬を1～5当量用いることが好ましい。

15 [0107] 工程15-B：式 (I^{a7}) で表されるピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体と、溶媒中または無溶媒で、アルコキシドのアルカリ金属塩等の求核試薬とを-78℃～250℃で反応させることにより、式 (I^{a6}) で表されるピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、
20 出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。求核試薬としてはアルコキシドのアルカリ金属塩等が挙げられ、具体的にはナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等が挙げられる。この場合、求核試薬を1
25 ～2当量用いることが好ましい。

[0108] 工程15-C：式 (I^{a7}) で表される脱離基を有するピラゾロ

[1, 5-*a*] ピリジン誘導体と、求核試薬とを、溶媒中または無溶媒で、 -78°C ～ 250°C で反応させることにより、式 (I^{a8}) で表されるピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体を得ることができる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、トルエン、エタノール等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。求核試薬としては、アンモニア、メチルアミン、ジメチルアミン、モルホリン、ピペリジン等のアミン類、又はチオアルコキシドのアルカリ金属塩等である。この場合、求核試薬を1～2当量用いることが好ましい。

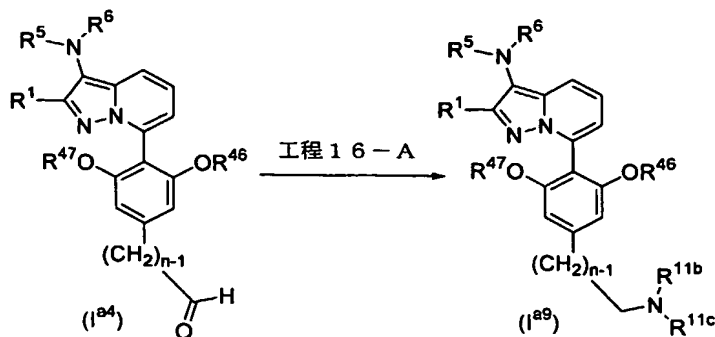
[0109] また、求核試薬としてナトリウムアジド、ジ-*tert*-ブチルイミノジカルボキシレートナトリウム塩、フタルイミドナトリウム等を反応させ、続いて還元、脱保護反応等によりアミノ基を有する化合物 (I^{a8}) を得ることができる。

[0110] さらに、求核試薬としてチオ酢酸カリウム塩、チオウレア等と反応させた後、適当な反応によりチオール基を有する化合物 (I^{a8}) を得ることもできる。

[0111] 工程15-D：有機リン化合物存在下、溶媒中または無溶媒で、アゾジカルボン酸ジエチルなどのジアゾ化合物およびアミノ化試薬等を用いる光延反応により、式 (I^{a3}) で表される水酸基を有するピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体を式 (I^{a8}) で表されるピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン誘導体に変換することができる。反応温度は、通常、 -70°C ～ 80°C である。アミノ化試薬としては例えばフタルイミド等があげられる。ホスフィン化合物としては例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィン等があげられ、アゾジカルボキシレート化合物としては例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル等があげられる。用いる溶媒は、出発原料、試薬等により

異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないが、好適にはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、トルエン等があげられ、これらは単独または混合溶媒として用いられる。

[0112] 製造方法16



工程16-A：式（I^{a4}）で表されるアルデヒド基を有するピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン誘導体を、前記製造方法5の工程5-C及びDと同様にして反応させることにより、置換基を有してもよいアミノ基を有するピラゾロ〔1，5-a〕ピリジン誘導体（I^{a9}）を得ることができる。

[0113] 以上が本発明にかかる化合物（I）の製造方法の代表例であるが、本発明化合物の製造における原料化合物・各種試薬は、塩や水和物を形成していてもよく、いずれも出発原料、使用する溶媒等により異なり、また反応を阻害しない限りにおいて特に限定されない。用いる溶媒についても、出発原料、試薬等により異なり、また反応を阻害せず出発物質をある程度溶解するものであれば特に限定されないことは言うまでもない。本発明に係る化合物（I）がフリー体として得られる場合、前記の化合物（I）が形成していてもよい塩の状態に常法に従って変換することができる。また、本発明に係る化合物（I）について得られる種々の異性体（例えば幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、回轉異性体、立体異性体、互変異性体、等）は、通常分離手段、例えば再結晶、ジアステレオマー塩法、酵素分割法、種々のクロマトグラフィー（例えば薄層クロマトグラフィー、カラムクロマトグラフィー、ガスクロマトグラフィー、等）を用い

ることにより精製し、単離することができる。

〔0114〕 本発明にかかる前記式（I）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、そのまま用いるか、または自体公知の薬学的に許容できる担体等と混合し、慣用される方法により製剤化することが可能である。好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。

〔0115〕 これらの成分としては例えば大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；グルコース、ショ糖などの糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；精製水などがあげられる。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；結合

剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油等；着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 α -トコフェロール等医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

〔0116〕 経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。

〔0117〕 錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。

〔0118〕 シロップ剤、注射用製剤、点眼剤等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソ

ルベート 80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロクレゾール等があげられる。

〔0119〕 外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤等の成分を配合することもできる。

〔0120〕 本発明にかかる化合物（I）、その塩またはそれらの水和物を有効成分として含んでなる医薬製剤は、哺乳類（例えばヒト、マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ウマ、サル、等）における治療・予防、特に、ヒトにおける治療・予防に有用である。本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類等に応じて異なるが、ヒトにおける場合、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 μ gないし10g、好ましくは100 μ gないし500mg、さらに好ましくは100 μ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 μ g/kg、好ましくは3ないし1000 μ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

〔0121〕 EXAMPLES

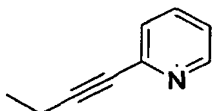
以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にか

かる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本明細書にかかる特許請求の範囲に様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

5 [0122] 本明細書において「シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、・・・画分より標記化合物を得た。」とは、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製操作によって得られた、目的物が含まれる画分の溶液を濃縮し、また必要に応じて適宜再結晶操作をさらに行い標記化合物を得たことを意味する。

 [0123] 製造例 1

10 2-(1-ブチニル)ピリジン

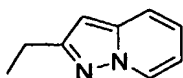


 2-ブロモピリジン (50 g) をジエチルアミン (500 mL) に溶解し、これにジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (2.2 g) およびヨウ化銅 (0.3 g) を加えた後、1-ブチン (100 g) をガスとして
 15 導入しながら室温で反応溶液を4時間攪拌した。得られた反応混合物を窒素でバブリングした後、反応混合物に酢酸エチルを加えた。不溶物をセライトで濾別した後、濾液を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾去後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (5：1) の画分より
 20 標記化合物 (35 g) を褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.45 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.16-7.20 (m, 1H), 7.35-7.38 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), 8.53-8.54 (m, 1H).

 [0124] 製造例 2

25 2-エチルピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン



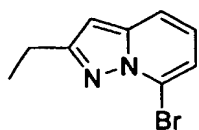
2-(1-ブチニル)ピリジン (12.8 g) をジクロロメタン (60 mL) に溶解し、これに *O*-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン (参考文献; *Synthesis*, 1997, 1) (20 g) のジクロロメタン (132 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、反応溶液を 30 分間攪拌した。反応混合物にジエチルエーテル (2 L) を加え結晶を析出させ、これを濾取後、減圧下において乾燥し、粗 *N*-アミノ-2-(1-ブチニル)ピリジニウム メシチレンスルホネート (12.6 g) を無色結晶として得た。

得られた粗 *N*-アミノ-2-(1-ブチニル)ピリジニウム メシチレンスルホネートのうち 6.1 g をテトラヒドロフラン (600 mL) に溶解し、これに室温でカリウム *tert*-ブトキシド (3.55 g) を加え、反応溶液を激しく 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に氷水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルで再び抽出し、不溶物をセライト濾過で濾別した後、有機層を合わせ飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (10:1) の画分より標記化合物 (0.63 g) を淡黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.86 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.30 (s, 1H), 6.65 (ddd, *J* = 1.6, 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.04 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (ddd, *J* = 1.2, 1.2, 8.8 Hz, 1H), 8.37 (ddd, *J* = 1.2, 1.2, 6.8 Hz, 1H).

[0125] 製造例 3

7-ブromo-2-エチルピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン

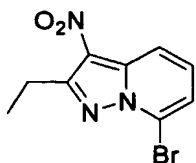


2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(80mg)をテトラヒドロフラン(1mL)に溶解し、これに窒素気流下、 -78°C で*n*-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液:0.58mL)を滴下し、同温でさらに反応溶液を30分間攪拌した。得られた反応混合物に1,2-ジブromo-1,1,2,2-テトラクロロエタン(196mg)のテトラヒドロフラン(0.5mL)溶液を滴下し、さらに反応溶液を30分間攪拌した。室温に昇温し、反応混合物に水を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル(20:1)の画分より標記化合物(90mg)を淡褐色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.93 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 6.49 (s, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.2, 8.4$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

[0126] 製造例4

7-ブromo-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン



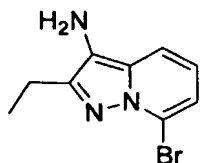
7-ブromo-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(1.1g)をアセトニトリル(20mL)に溶解し、これに氷冷下、テトラフルオロほう酸ニトロニウム(1.3g)を加え、反応溶液を30分間攪拌した。得られた反応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を

濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（10：1）の画分より標記化合物（670 mg）を黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.42 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 3.27 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.39 (dd, *J* = 1.2, 7.6 Hz, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 8.8 Hz, 1H), 8.38 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0127] 製造例5

7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン

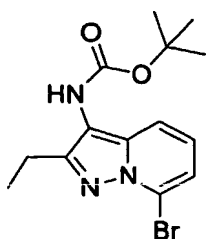


7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン（1.78 g）をエタノール（100 mL）、水（50 mL）および酢酸（10 mL）の混合溶液に懸濁し、これに室温で亜鉛粉末（1.78 g）を加え、反応溶液を65℃で1時間撹拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（60 g）で精製し、酢酸エチル：*n*-ヘキサン（4：1）の画分から標記化合物（1.16 g）を暗緑色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.89 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.81 (dd, *J* = 7.1, 8.7 Hz, 1H), 6.88 (dd, *J* = 1.3, 7.0 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.3, 8.6 Hz, 1H).

[0128] 製造例6

tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル) カルバメート

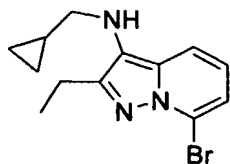


7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン (1.16 g) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に、室温でトリエチルアミン (1.01 mL) および二炭酸ジ-*tert*-ブチル (1.34 mL) を加え、反応溶液を15時間攪拌した。反応終了後、減圧下溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加え、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (60 g) で精製し、酢酸エチル：*n*-ヘキサン (1:3) の画分から標記化合物 (1.09 g) を淡茶色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.52 (br s, 9H), 2.87 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 5.91 (br s, 1H), 6.92-7.04 (m, 2H), 7.40 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H).

[0129] 製造例7

N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルアミン



tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)カルバメート (658 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、窒素気流下室温で水素化ナトリウム (60%油性; 116 mg) を加え、反応溶液を30分間攪拌した。同温でこれに (ブロモメチル)シクロプロパン (0.286 mL) を加え、反応溶液を60℃で1時間攪拌した

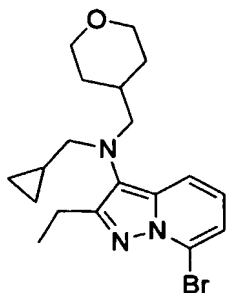
。反応終了後、氷に反応混合物を徐々に加え、酢酸エチルを加え、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを得た。

5 得られた粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを酢酸エチル(10 mL)に溶解し、これに4*N*塩酸/酢酸エチル(30 mL)を加え、室温で反応溶液を2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応溶液に5*N*水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(20 g)で精製し、酢酸エチル：*n*-ヘキサン(1：3)の画分から標記化合物(479 mg)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.14-0.22 (m, 2H), 0.47-0.56 (m, 2H), 0.96-1.10 (m, 1H), 1.37 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.90 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.83 (dd, *J* = 7.0, 8.8 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H).

[0130] 製造例8

N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



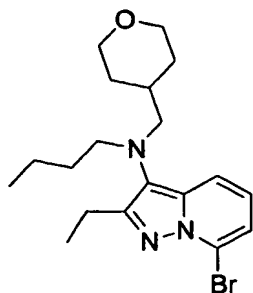
N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルアミン(106mg)のテトラヒドロフラン(3mL)溶液に、室温でテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド(123mg)を加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(229mg)を徐々に加えた。反応溶液を1時間攪拌後、反応混合物中に飽和重曹水を加えた。有機層は酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10g)で精製し、酢酸エチル：*n*-ヘキサン(1：6)の画分から標記化合物(120mg)を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.33-0.43 (m, 2H), 0.75-0.88 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.38 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.69-1.78 (m, 2H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.91 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.30 (dt, *J* = 2.1, 12.0 Hz, 2H), 3.90-4.00 (m, 2H), 6.88 (dd, *J* = 7.1, 8.8 Hz, 1H), 6.96 (dd, *J* = 1.3, 7.1 Hz, 1H), 7.49 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H).

[0131] 製造例7および製造例8の製造法に準じて、製造例9の化合物を得ることが出来た。

[0132] 製造例9

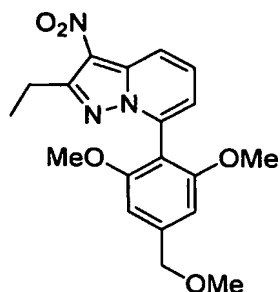
N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-ブチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



黄色油状物

[0133] 製造例10

7-〔2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル〕-2-エチル-3-ニトロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン

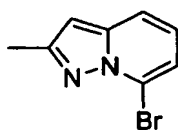


5 7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン (1.0 g) を1, 2-ジメトキシエタン (50 mL) および水 (25 mL) に溶解後、これに2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (1.26 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.64 g) および水酸化バリウム8水和物 (1.75 g) を加え、80℃で反応溶液を2
10 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水および酢酸エチルを加え、セライトを用いて不溶物を濾去した後に、濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) 画分より標記化合物 (0.77 g) を黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.28 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 3.12 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.67 (s, 2H), 7.03 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 8.34 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0134] 製造例11

7-ブロモ-2-メチルピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジン

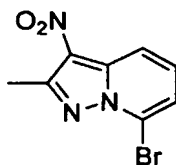


2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (参考文献 ; Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 4568-5572) (1.0 g) をテトラヒドロフラン (20 mL) に溶解後、窒素気流下、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液 ; 3.7 mL) をこれに滴下し、さらに反応溶液を 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に 1, 2-ジブロモ-1, 1, 2, 2-テトラクロロエタン (2.7 g) のテトラヒドロフラン (5 mL) 溶液を滴下し、さらに反応溶液を 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過した。減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル (10 : 1) 画分より標記化合物 (1.34 g) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.55 (s, 3H), 6.45 (s, 1H), 6.93 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 1.6, 8.4 Hz, 1H).

[0135] 製造例 12

7-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン



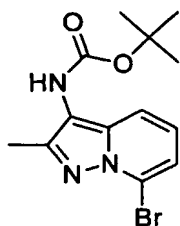
7-ブロモ-2-メチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (1.3 g) をアセトニトリル (25 mL) に溶解し、これに氷冷下、攪拌しながらテトラフルオロほう酸ニトロニウム (900 mg) を加え、反応溶液を 10 分間攪拌した。得ら

れた反応混合物を氷水に加え、析出した結晶を濾取し水で洗浄後、減圧下で乾燥し粗結晶を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）画分より標記化合物（900 mg）を黄色結晶として得た。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 2.85 (s, 3H), 7.38 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.49 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0136] 製造例13

tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル) カルバメート



10

7-ブロモ-2-メチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン（890 mg）をエタノール（20 mL）、水（10 mL）および酢酸（2 mL）の混合溶液に懸濁し、これに室温で亜鉛末（890 mg）を加え、60℃で反応溶液を30分間加熱撹拌した。不溶物を濾去した後に、濾液を酢酸エチルで抽出し、
15 有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（1：1）の画分より[7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン（371 mg）を褐色油状物として得た。

20

得られた[7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミンとトリエチルアミン（0.342 mL）をジクロロメタン（5 mL）に溶解後、氷冷下、これに二炭酸ジ-*tert*-ブチル（429 mg）を加え、室温にて、反応溶液を15時間撹拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エ

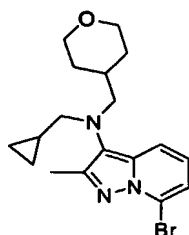
チルで抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（5：1）画分より標記化合物（420mg）を淡褐色油状物として得た。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (br s, 9H), 2.47 (s, 3H), 5.88-5.92 (m, 1H), 6.94-7.00 (m, 2H), 7.37-7.42 (m, 1H).

[0137] 製造例7および製造例8の製造法に準じて、製造例14の化合物を得ることが出来た。

[0138] 製造例14

- 10 *N*-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



黄色油状物

- 15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.08 (m, 2H), 0.32-0.43 (m, 2H), 0.74-0.88 (m, 1H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H), 1.66-1.78 (m, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.89-3.99 (m, 2H), 6.88 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.95 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

20

[0139] 製造例15

2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジン

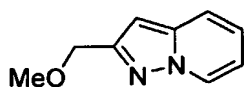


2-ブロモピリジン (20 g) をジエチルアミン (100 mL) に溶解し、これに3-メトキシ-1-プロピン (11.8 g)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) (888 mg) およびヨウ化銅 (121 mg) を加えた後、窒素気流下、40℃で反応溶液を1時間攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去した後に、減圧下において濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (5：1) 画分より標記化合物 (16.8 g) を淡橙色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 3.48 (s, 3H), 4.36 (s, 2H), 7.22-7.26 (m, 1H), 7.44-7.47 (m, 1H), 7.66 (ddd, *J* = 1.6, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 8.57-8.60 (m, 1H).

[0140] 製造例16

2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン



2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジン (13.2 g) をジクロロメタン (50 mL) に溶解し、これに*O*-メシチレンスルホニルヒドロキシアミン (参考文献; Synthesis, 1997, 1) (21 g) のジクロロメタン (80 mL) 溶液を氷冷下で滴下し、さらに反応溶液を30分間攪拌した。得られた反応混合物にジエチルエーテル (1 L) を加え結晶を析出させ、これを濾取し、減圧下において乾燥し、粗1-アミノ-2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジニウム 2, 4, 6-トリメチル-1-ベンゼンスルホネートを淡褐色結晶 (27.1 g) として得た。

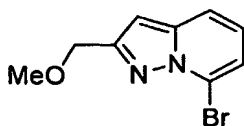
得られた粗1-アミノ-2-(3-メトキシ-1-プロピニル)ピリジニウム 2, 4, 6-トリメチル-1-ベンゼンスルホネート (27.1 g) をメタノー

ル (100 mL) に溶解し、これに氷冷下でナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液; 14.3 mL) を滴下し、さらに室温で反応溶液を 20 分間攪拌した。得られた反応混合物に氷水を加えた後、メタノールを減圧下留去し、残渣に水を加え酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン: 酢酸エチル (5: 1) の画分より標記化合物 (3.54 g) を淡橙油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.47 (s, 3H), 4.68 (s, 2H), 6.50 (s, 1H), 6.70-6.75 (m, 1H), 7.06-7.11 (m, 1H), 7.47-7.50 (m, 1H), 8.40-8.43 (m, 1H).

[0141] 製造例 17

(7-ブロモピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-2-イル) メチル メチル エーテル

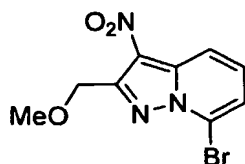


2-(メトキシメチル)ピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (3.5 g) をテトラヒドロフラン (350 mL) に溶解後、窒素気流下、 -78°C でこれに *n*-ブチルリチウム (2.66 M ヘキサン溶液; 10.5 mL) を滴下し、さらに反応溶液を 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に 1, 2-ジブロモエタン (2.05 mL) を滴下しさらに反応溶液を 30 分間攪拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、さらに水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過した。減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン: 酢酸エチル (10: 1) 画分より標記化合物 (2.75 g) を淡黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.47 (s, 3H), 4.75 (s, 2H), 6.71 (s, 1H), 6.99 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0142] 製造例18

5 (7-ブロモ-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル
メチル エーテル

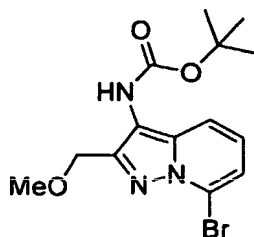


10 (7-ブロモピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-2-イル)メチル メチル
エーテル (1.0 g) をアセトニトリル (20 mL) に溶解し、これに氷冷下攪
拌してテトラフルオロボロ酸ニトロニウム (606 mg) を加えた。得られた反
15 応混合物を氷水に加え、酢酸エチルで抽出後、水および飽和食塩水で洗った。得
られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を
濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：
酢酸エチル (5 : 1) 画分より標記化合物 (546 mg) を淡黄色結晶として得
た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.61 (s, 3H), 5.09 (s, 2H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0143] 製造例19

20 *tert*-ブチル *N*-[7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,
5-a]ピリジン-3-イル]カルバメート



(7-ブロモ-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)メチル
 ルメチルエーテル(540mg)をエタノール(10mL)、水(5mL)
 および酢酸(1mL)の混合溶液に懸濁し、これに亜鉛粉末(540mg)を加
 え、60℃で反応溶液を30分間加熱撹拌した。不溶物を濾去した後に、濾液に
 5 水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗った。
 。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において
 溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘ
 キサン：酢酸エチル(2：1)画分より7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピ
 10 ラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン(371mg)を褐色油状物として
 得た。

得られた7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-a]ピリジ
 ン-3-アミンをトリエチルアミン(0.303mL)とジクロロメタン(5m
 L)に溶解後、これに氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル(380mg)を加
 え、反応溶液を室温にてさらに一晩撹拌した。得られた反応混合物に水を加え酢
 15 酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無
 水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシ
 リカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル(5
 ：1)画分より標記化合物(360mg)を淡黄色結晶として得た。

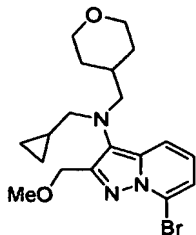
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.52 (br s, 9H), 3.42 (s, 3H), 4.77 (s,
 20 2H), 6.50-6.62 (m, 1H), 6.97 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.04 (dd, *J* =
 1.2, 8.8 Hz, 1H), 7.58-7.68 (m, 1H).

[0144] 製造例7および製造例8の製造法に準じて、製造例20の化合物

を得ることが出来た。

[0145] 製造例20

N-[7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

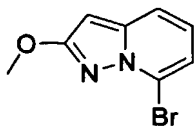


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.72-0.86 (m, 1H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.46-1.62 (m, 1H), 1.64-1.75 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.27 (dt, $J = 2.0, 11.2$ Hz, 2H), 3.44 (s, 3H), 3.86-3.96 (m, 2H), 4.67 (s, 2H), 6.89 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.54 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

[0146] 製造例21

7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン



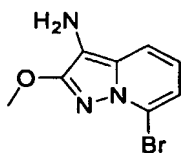
窒素気流下、2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン (参考文献; *Bull. Chem. Soc. Japan*, vol. 49 (7), 1980-1984 (1976)) (7.15 g) のテトラヒドロフラン (140 mL) 溶液を、-78°Cに冷却し、*n*-ブチルリチウム (1.6 Mヘキサン溶液: 46 mL) を滴下後、反応溶液を30分間攪拌した。反応混合物に1,2-ジブロモ-1,1,

2, 2-テトラクロロエタン (18.9 g) のテトラヒドロフラン (30 mL) 溶液を -78°C で滴下し、反応溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を室温に昇温し、水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (50 : 1) の画分より標記化合物 (7.1 g) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.03 (s, 3H), 6.02 (s, 1H), 6.91-6.97 (m, 2H), 7.31 (dd, $J = 2.4, 7.6$ Hz, 1H).

[0147] 製造例 22

7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-アミン

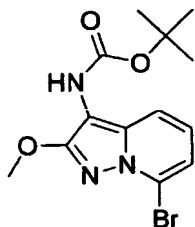


7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン (1 g) を酢酸 (10 mL) に溶解し、これに亜硝酸ナトリウム (334 mg) の水溶液 (5 mL) を加え、反応溶液を室温で 20 分間攪拌した。この反応混合物にエタノール (60 mL) および水 (30 mL) を加えた後、亜鉛末 (1 g) を加えて、反応溶液を 60°C で 30 分間加熱攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (3 : 1) 画分より標記化合物 (750 mg) を褐色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 4.13 (s, 3H), 6.78 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.81 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.24 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

[0148] 製造例 23

tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピ

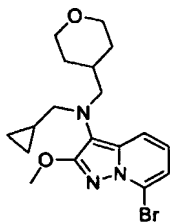
リジン-3-イル) カルバメート

7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン (810 mg) をジクロロメタン (20 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.7 mL) を加え、次いで氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (923 μ L) を加えて室温にて反応溶液を一晩攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (10 : 1) の画分より標記化合物 (1.05 g) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.49 (s, 9H), 4.12 (s, 3H), 6.89 (dd, $J = 1.2, 7.6$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 7.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.30-7.39 (m, 1H).

[0149] 製造例 24

N-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル) カルバメート (140 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、室温で水素化ナトリウム (60%油性; 24.6 mg

5) を加え反応溶液を 30 分間攪拌した。これに同温で (ブロメチル) シクロプロパン (0.06 mL) を加え、60℃で反応溶液を 1 時間攪拌した。反応終了後、氷に反応混合物を徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去し、粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル) -*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル) -*N*-シクロプロピルメチルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (10 mL) に溶解し、4 N 塩酸/酢酸エチル (15 mL) を加え、室温で反応溶液を 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に氷冷下 5 N 水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和した。酢酸エチルを加えて、得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下溶媒を留去し、粗 *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル) -*N*-シクロプロピルメチルアミンを得た。

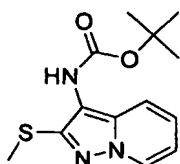
得られた粗 *N*-(7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル) -*N*-シクロプロピルメチルアミンを精製することなくテトラヒドロフラン (10 mL) に溶解し、これに室温でテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (233 mg) を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (433 mg) を徐々に加えた。反応溶液を 2 時間攪拌後、反応混合物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) で精製し、酢酸エチル : *n*-ヘキサン (1 : 6) の画分から標記化合物 (110 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.10 (m, 2H), 0.20-0.40 (m, 2H), 0.70-0.90 (m, 1H), 1.10-1.39 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.62-1.80 (m, 2H), 2.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.27 (dt, *J* =

2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.80-4.00 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 6.80-6.95 (m, 2H), 7.33 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

[0150] 製造例 25

tert-ブチル *N*-[2-メチルチオピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート



2-メチルチオ-3-ニトロピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン (参考文献; *Heterocycles*, 1977, 6, 379) (400 mg) をエタノール (20 mL) に懸濁し、これに水 (10 mL)、酢酸 (2 mL) および亜鉛末 (800 mg) を加え、80℃で反応溶液を30分間加熱攪拌した。不溶物を濾去し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和重曹水および飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、(2-メチルチオピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)アミンを粗生成物として得た。

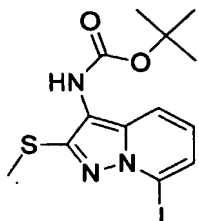
得られた粗 (2-メチルチオピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)アミンをジクロロメタン (5 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.4 mL) を加え、次いで氷冷下、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (625 mg) を加えて反応溶液を室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (5:1) の画分より標記化合物 (230 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.53 (br s, 9H), 2.60 (s, 3H), 6.00-6.15 (m, 1H), 6.69 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.40-7.50

(m, 1H), 8.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

[0151] 製造例 26

tert-ブチル *N*-[7-ヨード-2-メチルチオピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート

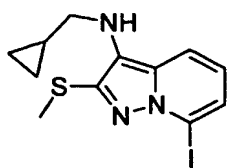


tert-ブチル *N*-[2-メチルチオピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート (21.6 g) をテトラヒドロフラン (1 L) に溶解後、窒素気流下、 -78°C で *n*-ブチルリチウム (1.6 M ヘキサン溶液; 130 mL) をこれに滴下し、さらに反応溶液を 30 分間攪拌した。得られた反応混合物に 1, 2-ジヨードエタン (24 g) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を加え、さらに反応溶液を 1 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、室温に昇温し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (5:1) の画分より標記化合物 (21.5 g) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.52 (s, 9H), 2.64 (s, 3H), 6.02-6.10 (m, 1H), 6.81 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.22 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 7.42-7.50 (m, 1H).

[0152] 製造例 27

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン



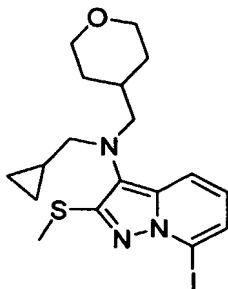
5 *tert*-ブチル *N*-[7-ヨード-2-メチルチオピラゾロ[1, 5-*a*]
]ピリジン-3-イル]カルバメート (600 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルム
 アミド (6 mL) 溶液に、氷冷下、水素化ナトリウム (60%油性; 80 mg)
 を加え、室温で反応溶液を30分間攪拌した。反応溶液に同温で (プロモメチル)
 シクロプロパン (0.22 mL) を加え、40℃で反応溶液を1時間攪拌した。
 反応終了後、氷に反応混合物を徐々に加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水
 および飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下
 溶媒を留去し、粗 *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨ
 10 ード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]
]カルバメートを得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨード
 -2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]カル
 15 バメートを酢酸エチル (1 mL) に溶解し、これに4*N*塩酸/酢酸エチル (1
 0 mL) を加え、室温で反応溶液を2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に
 氷冷下、飽和重曹水を加えて中和した。反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層
 を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を
 留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (20 g) で精製し、酢
 20 酸エチル: *n*-ヘキサン (1:3) の画分から標記化合物 (506 mg) を黄色
 油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.16-0.24 (m, 2H), 0.48-0.56 (m, 2H), 1.00-
 1.10 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.96 (d, *J* = 6.0 Hz, 2H), 3.00-3.24 (m,
 1H), 6.68 (ddd, *J* = 1.2, 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.17 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz,
 1H), 7.43 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0153] 製造例 28

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

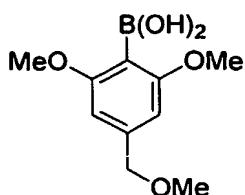


N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン (70 mg) のテトラヒドロフラン (2.5 mL) 溶液に、室温でテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (56 mg) を加え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (103 mg) を徐々に加えた。一時間後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物の粗生成物 (50 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.06-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.74-0.86 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.40-1.60 (m, 1H), 1.66-1.80 (m, 2H), 2.69 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.02 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.22-3.32 (m, 2H), 3.86-3.94 (m, 2H), 6.72 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.15 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0154] 製造例 29

2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸



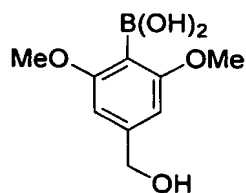
3, 5-ジメトキシ (メトキシメチル) ベンゼン (23.7 g) のテトラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、 -78°C で、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液; 100 mL) を滴下し、氷冷にて反応溶液を30分間攪拌した。

5 得られた反応混合物の内温を -78°C とし、トリイソプロポキシボラン (39 mL) を加えた後、攪拌下室温まで昇温した。反応終了後、氷冷下、反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、反応溶液に酢酸エチルを加え、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチルの画分から標記化合物 (7.5 g) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.43 (s, 3H), 3.92 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.61 (s, 2H), 7.18 (s, 2H).

[0155] 製造例30

4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸



3, 5-ジメトキシベンジルアルコール (2.71 g) のテトラヒドロフラン溶液 (50 mL) に、氷冷下、*n*-ブチルリチウム (1.56 M ヘキサン溶液; 36.2 mL) を滴下し、反応溶液を室温にして1時間攪拌した。得られた反応混合物の内温を -78°C とし、反応溶液にトリエトキシボラン (9.6 mL) を加え、攪拌下室温まで昇温した。反応終了後、氷冷下、反応混合物に飽和塩化ア

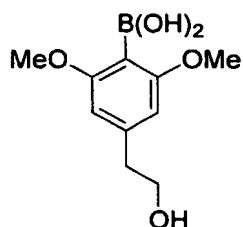
ンモニウム水溶液を加え、反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（50 g）で精製し、酢酸エチルの画分から標記化合物（1.72 g）を白色非晶質として得た。

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.92 (s, 6H), 4.73 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.18 (s, 2H).

[0156] 製造例30の製造法に準じて、製造例31および32の化合物を合成した。

[0157] 製造例31

10 4-(2-ヒドロキシエチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸

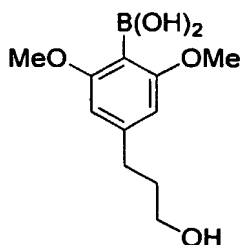


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.56-1.62 (m, 1H), 2.88 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.88-3.92 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 6.51 (s, 2H), 7.14 (s, 2H).

15 [0158] 製造例32

4-(3-ヒドロキシプロピル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸



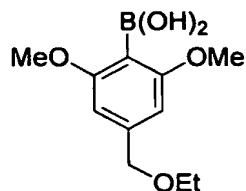
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.84-1.94 (m, 2H), 2.68-2.76 (m, 2H), 3.64-3.74 (m, 2H), 3.90 (s, 6H), 6.48 (s, 2H), 7.16 (s, 2H).

20 [0159] 製造例29の製造法に準じて、製造例33から35の化合物を合

成した。

[0160] 製造例33

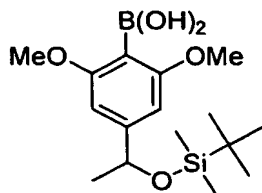
4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルボウ酸



5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.28 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 3.58 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.92 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (s, 2H), 7.19 (s, 2H).

[0161] 製造例34

4-[1-[1-(tert-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシエチル]-2,6-ジメトキシフェニルボウ酸



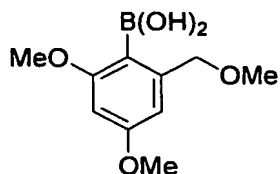
10

無色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.01 (s, 3H), 0.08 (s, 3H), 0.92 (s, 9H), 1.41 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 3.90 (s, 6H), 4.84 (q, $J = 6.4$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 7.17 (s, 2H).

15 [0162] 製造例35

2,4-ジメトキシ-6-(メトキシメチル)フェニルボウ酸

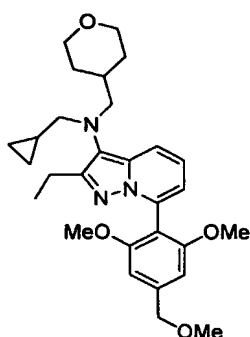


白色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.41 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 4.53 (s, 2H), 6.48 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.55 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.09 (br s, 2H).

[0163] 実施例1

5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



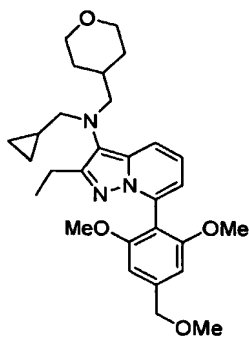
10 *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (60 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (2 mL) と水 (1 mL) に溶解し、これに 2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (45 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (35 mg) および水酸化バリウム 8 水和物 (72 mg) を加え、90℃で反応溶液を 4 時間加熱攪拌した。反応混合物を室温まで冷却した後に、水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去後、濾液を酢酸エチルで抽出した。あわせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) 画分より標記化合物 (40 mg) を淡黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.34-0.38 (m, 2H),

0.80-0.90 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24-1.34 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.74-1.80 (m, 2H), 2.77 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 11.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0164] 実施例1-2

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



標記化合物 (29 g) をエタノール (80 mL) から再結晶し、淡黄色結晶 27.5 g を得た。

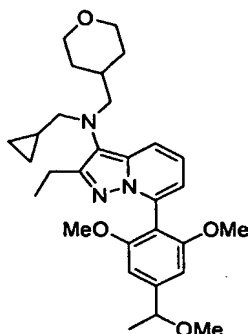
^1H NMR (600MHz, DMSO- d_6) δ -0.02-0.00 (m, 2H), 0.32-0.35 (m, 2H), 0.73-0.79 (m, 1H), 1.11-1.19 (m, 5H), 1.51-1.57 (m, 1H), 1.69-1.72 (br dd, $J = 2.0, 12.7$ Hz, 2H), 2.65 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 3.21 (ddd, $J = 1.7, 11.7, 11.7$ Hz, 2H), 3.39 (s, 3H), 3.63 (s, 6H), 3.82 (br dd, $J = 2.4, 11.5$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 6.55 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 6.6, 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0165] 実施例1の製造法に準じて、実施例2から9の化合物を合成した

。

[0166] 実施例 2

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(1-メトキシエチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

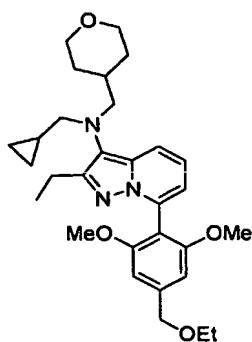


淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H),
 0.80-0.92 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.52
 (d, *J* = 6.4 Hz, 3H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.79 (q, *J*
 = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),
 3.26-3.34 (m, 2H), 3.36 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.34
 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.61 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.64 (d, *J* = 2.8
 Hz, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz,
 1H).

[0167] 実施例 3

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

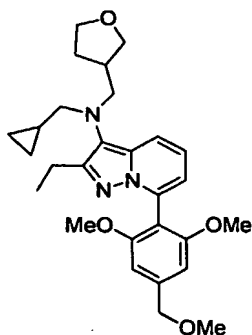


黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.34-0.43 (m, 2H),
 0.80-0.94 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.33 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H),
 1.20-1.38 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.78 (q, $J =$
 7.5 Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33
 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H),
 3.92-4.02 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.61 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s,
 2H), 7.03 (dd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0168] 実施例4

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメ
 チル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-
 テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン



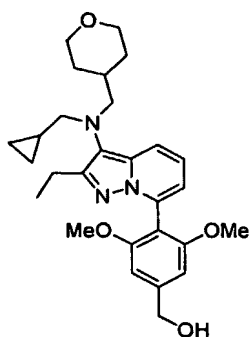
黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 2H),

0.80-0.82 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.58-1.66 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.20-2.32 (m, 1H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.40-3.50 (m, 1H), 3.18-3.26 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.58-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.72-3.82 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (ddd, $J = 0.2, 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 0.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0169] 実施例 5

(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール



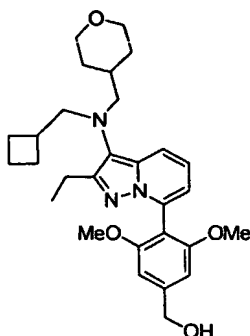
淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.05 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.22 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.22-1.35 (m, 2H), 1.53-1.66 (m, 1H), 1.72-1.81 (m, 2H), 1.96 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.78 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.86-2.92 (m, 2H), 3.02-3.09 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.76 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.61 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.46 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

[0170] 実施例 6

(4-3-[(シクロブチルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)

ル) アミノ] - 2 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル - 3, 5 - ジメトキシフェニル) メタノール

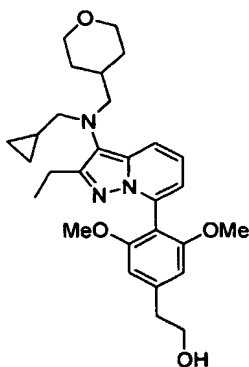


淡黄色非晶質

- 5 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.19-1.32 (m, 2H), 1.21 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.51-1.64 (m, 3H), 1.70-1.95 (m, 6H), 2.01 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 3.02-3.08 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.89-3.99 (m, 2H), 4.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

[0171] 実施例 7

2 - (4 - 3 - [(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2H - 4 - ピラニルメチル) アミノ] - 2 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - エタノール

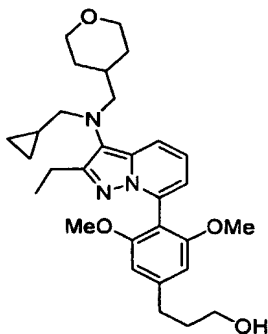


淡緑色油状

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H),
 0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.52-
 1.65 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (d, *J*
 = 6.8 Hz, 2H), 2.92 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),
 5 3.26-3.34 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 4H), 6.55 (s, 2H), 6.58
 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*
 = 1.6, 8.8 Hz, 1H).

[O 1 7 2] 実施例 8

10 3-(4-(3-((シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニ
 ルメチル)アミノ)-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-7-イル-
 3, 5-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール

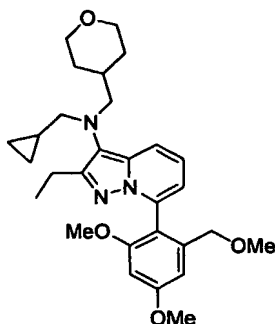


黄色油状物

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H),
 0.81-0.85 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.72-1.77 (m,
 2H), 1.95-2.04 (m, 2H), 2.73-2.80 (m, 4H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H),
 3.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.30 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.70 (s,
 6H), 3.76 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.91-3.95 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.59
 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.00 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J*
 20 = 1.6, 8.8 Hz, 1H).

[O 1 7 3] 実施例 9

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,4-ジメトキシ-6-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

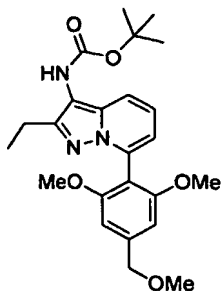


5 淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.70-2.80 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.19 (s, 3H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 3.98 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 4.21 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 6.51 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.54 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 6.76 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0174] 実施例10

15 *tert*-ブチル *N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート

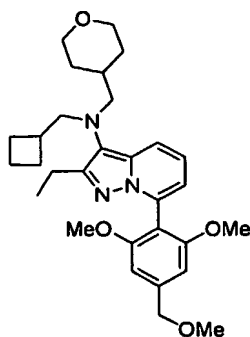


tert-ブチル *N*-(7-ブromo-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)カルバメート (100 mg) を 1,2-ジメトキシエタン (6 mL) および水 (3 mL) に溶解後、これに 2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (100 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (51 mg) および水酸化バリウム8水和物 (139 mg) を加え、窒素気流下、反応溶液を 80℃ で 3 時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) の画分より標記化合物 (87 mg) を淡黄色非晶質として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H), 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.82-5.90 (m, 1H), 6.58-6.65 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.08-7.14 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

[0175] 実施例 11

N-シクロブチルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



tert-ブチル *N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメー

ト (43 mg) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (1 mL) に溶解し、水素化ナトリウム (60%油性; 6 mg) を加えた後、(ブロモメチル) シクロブタン (0.013 mL) を加え室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し粗 *tert*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメートを得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (1 mL) に溶解し、4 *N*塩酸 (酢酸エチル溶液; 2 mL) を加え40℃で1時間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら5 *N*水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し粗 *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルアミンを得た。

得られた残渣を精製することなくテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、テトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド (33 mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (62 mg) を加え、室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗った。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン: 酢酸エチル (5: 1) 画分より、標記化合物 (24 mg) を黄色油状物として得た。

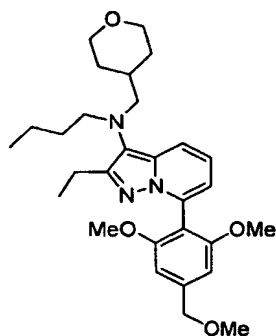
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.22-1.30 (m, 2H), 1.55-1.62 (m, 3H), 1.71-1.80 (m, 4H), 1.81-1.93 (m, 2H), 2.28-

2.36 (m, 1H), 2.72 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.93 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.91-3.96 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.59 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.40 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

5 [0176] 実施例11の製造法に準じて、実施例12から14の化合物を合成した。

[0177] 実施例12

N-ブチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2-*H*-4-ピラニルメチルアミン

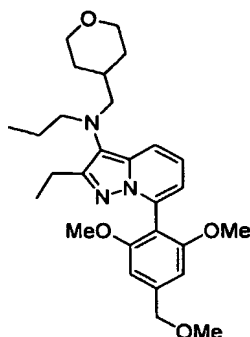


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.24-1.40 (m, 6H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.60 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0178] 実施例13

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-プロピル-*N*-テトラヒド

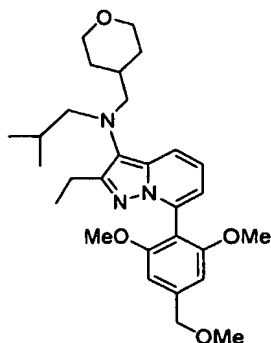
ロー 2 H-4-ピラニルメチルアミン

淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.87 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 1.23-1.32 (m, 2H), 1.36-1.45 (m, 2H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.73 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.96-3.00 (m, 4H), 3.27-3.35 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.60 (dd, *J* = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H).

[0179] 実施例 14

N-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-N-イソブチル-N-テトラヒドロ-2 H-4-ピラニルメチルアミン



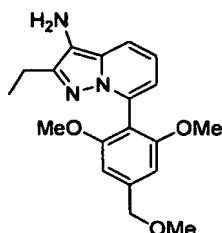
淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 6H), 1.20 (t, *J* = 7.6

Hz, 3H), 1.22-1.31 (m, 2H), 1.50-1.62 (m, 2H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.74 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.82 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.91 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.43 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0180] 実施例 15

7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-アミン



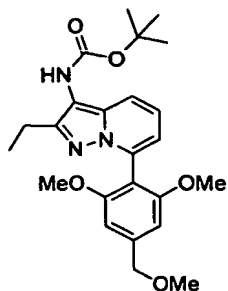
7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン (0.7 g) をエタノール (35 mL)、水 (18 mL) および酢酸 (3.5 mL) の混合溶媒に懸濁し、これに室温で亜鉛粉末 (0.7 g) を加え、60℃で反応溶液を30分間加熱攪拌した。不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水、飽和重曹水および飽和食塩水で洗い、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (4 : 1) 画分より標記化合物 (0.48 g) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 2.60-2.98 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.40-6.60 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.90-7.08 (m, 1H), 7.24-7.38 (m, 1H).

MS (ESI) m/z 342 MH^+

[0181] 実施例 16

tert-ブチル *N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート

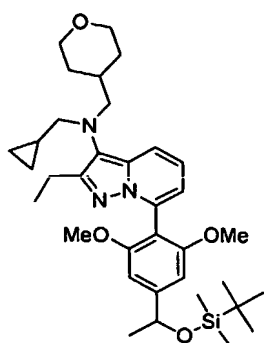


7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチル
 5 ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-アミン (0.48 g) をジクロロメタン
 (4.8 mL) に溶解し、これにトリエチルアミン (0.3 mL) を加え、次い
 で室温で、二炭酸ジ-*tert*-ブチル (0.39 mL) を加えて、反応溶液を
 室温にてさらに一晩攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽
 10 出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後
 、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 で精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) 画分より標記化合物 (0.5
 4 g) を白色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.54 (br s, 9H),
 2.72 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H),
 15 5.86 (br s, 1H), 6.61 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.10 (dd, *J* =
 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.35 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H).

[0182] 実施例 17

N-7-[4-(1-[1-(*tert*-ブチル)-1, 1-ジメチルシリル]オキシエチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-
 20 -*a*]ピリジン-3-イル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2
H-4-ピラニルメチルアミン

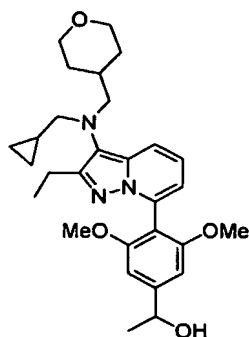


N - (7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ [1, 5- a] ピリジン-3-イル)
 N -シクロプロピルメチルアミン (70 mg) を1, 2-ジメトキシエタン
 (4 mL)、水 (2 mL) に溶解後、4- [1- [1- (*tert*-ブチル) -
 1, 1-ジメチルシリル] オキシエチル] -2, 6-ジメトキシフェニルホウ酸
 (92 mg)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (31
 mg)、水酸化バリウム8水和物 (85 mg) を加え、窒素気流下、80℃で1
 時間加熱撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、不溶物を濾去したのち、酢
 酸エチルで抽出し、飽和食塩水で有機層を洗った。得られた有機層を無水硫酸マ
 グネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲル
 カラムクロマトグラフィーで精製し、 n -ヘキサン：酢酸エチル (4 : 1 の画分
 より標記化合物 (112 mg) を黄色油状物として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.07-0.03 (m, 2H), 0.07 (s, 3H), 0.12 (s,
 3H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.79-0.88 (m, 1H), 0.96 (s, 9H), 1.21-1.33 (m,
 2H), 1.26 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.51-1.63 (m,
 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.77 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H),
 3.00-3.07 (m, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.89-3.97 (m, 2H),
 4.92 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 6.61 (dd, J = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.67 (s,
 1H), 6.68 (s, 1H), 7.00 (dd, J = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 1.3,
 8.8 Hz, 1H).

[0183] 実施例18

1 - (4 - 3 - [(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ - 2 H - 4 - ピラニルメチル) アミノ] - 2 - エチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 7 - イル - 3, 5 - ジメトキシフェニル) - 1 - エタノール



- 5 *N*-[7-[4-[1-[1-(*tert*-ブチル)-1,1-ジメチルシリル]オキシエチル]-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2 *H*-4-ピラニルメチルアミン (112 mg) をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解後、これに室温でテトラブチルアンモニウムフロリド (1 M テトラ
- 10 ヒドロフラン溶液; 0.27 mL) を加え、同温度で反応溶液を 3 時間攪拌した。得られた反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (1:2) 画分より標記化合物 (66 mg)
- 15) を淡黄色非晶質として得た。

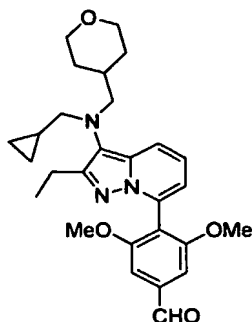
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.12 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H), 1.21-1.33 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 4H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.84-2.91 (m, 2H), 3.01-3.08 (m, 2H), 3.26-3.37 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.91-4.99 (m, 1H), 6.59 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.3,

20

8.8 Hz, 1H).

[0184] 実施例 19

4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル) アミノ]-2-エチルピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド

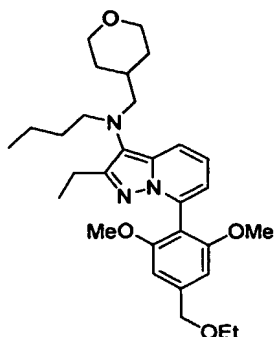


(4-3-[(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル) アミノ]-2-エチルピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール (50 mg) のアセトン (2 mL) 溶液に、室温で、活性化された二酸化マンガ (I V) (250 mg) を加え、反応溶液を 12 時間攪拌した。得られた反応混合物から二酸化マンガを濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル : *n*-ヘキサン (1 : 2) の画分から標記化合物 (41 mg) を黄色固体として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.54-1.62 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.79 (s, 6H), 3.93-3.98 (m, 2H), 6.61 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 7.03 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.21 (s, 2H), 7.49 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H), 10.02 (s, 1H).

[0185] 実施例 20

N-ブチル-*N*-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



5 *N*-(7-ブromo-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-ブチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (150 mg) と 4-(ヒドロキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニルホウ酸 (250 mg) を実施例1と同様にカップリングすることにより、(4-3-[ブチル(テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール (189 mg) を黄色油状物として得た。

得られた(4-3-[ブチル(テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール (189 mg) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (15 mL) 溶液に、室温で、水素化ナトリウム (60%油性; 24 mg) を加え、反応溶液を30分間攪拌した。ついで反応混合物にヨードエタン (0.047 mL) を加え、60℃で反応溶液を1時間攪拌した。反応終了後、氷冷下、反応混合物に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) で精製し、酢酸エチル: *n*-ヘキサン (1:2) の面分

15

20

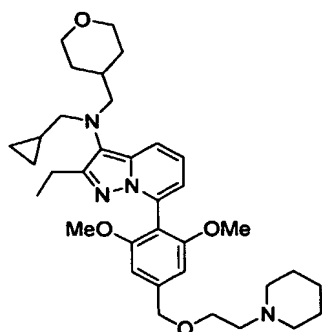
から標記化合物 (111 mg) を黄色結晶として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.86 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.17-1.42 (m, 6H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.70-1.79 (m, 2H), 2.73 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.01 (t, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.33 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.1, 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 6.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

[0186] 実施例20の製造法に準じて、実施例21から27の化合物を合成した。

[0187] 実施例21

N-シクロプロピルメチル-*N*-(7-2, 6-ジメトキシ-4-[(2-ピペリジノエトキシ)メチル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



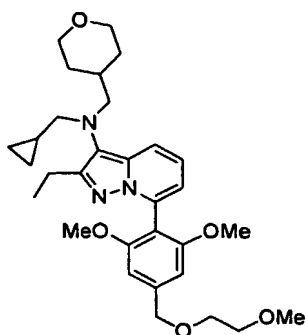
黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.80-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.40-1.48 (m, 2H), 1.52-1.68 (m, 5H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.40-2.55 (m, 4H), 2.64 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.76 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.31 (t, $J = 11.2$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.90-3.97 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H),

6.68 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.4$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0188] 実施例 22

N-シクロプロピルメチル-*N*-(7-2, 6-ジメトキシ-4-[(2-メトキシエトキシ)メチル]フェニル-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

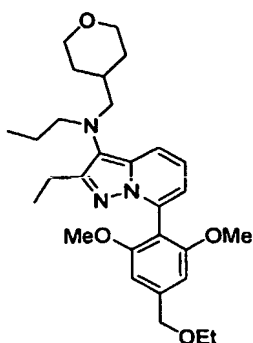


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.19-1.30 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.72-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.43 (s, 3H), 3.62-3.65 (m, 2H), 3.71-3.73 (m, 8H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.64 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0189] 実施例 23

N-7-[4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

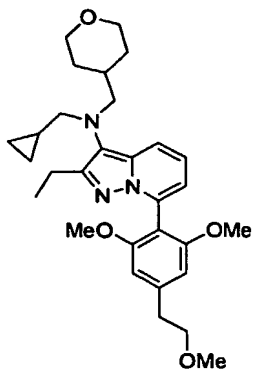


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H), 1.20 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.31 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H), 1.18-1.33 (m, 2H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.50-1.65 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.74 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 2.96 (d, $J = 7.1$ Hz, 2H), 2.93-3.02 (m, 2H), 3.31 (dt, $J = 1.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.64 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.72 (s, 6H), 3.90-4.98 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.4, 7.0$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.01 (dd, $J = 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

[0190] 実施例24

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(2-メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



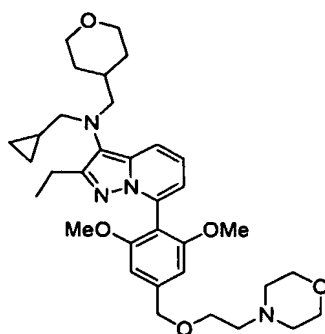
淡緑色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H),

0.78-0.88 (m, 1H), 1.21 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.22-1.32 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.94 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.03 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.68 (s, 6H), 3.66-3.78 (m, 2H), 3.90-3.96 (m, 2H), 6.55 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.99 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.42 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0191] 実施例 25

N-シクロプロピルメチル-*N*-(7-2, 6-ジメトキシ-4-[(2-モルホリノエトキシ)メチル]フェニル)-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

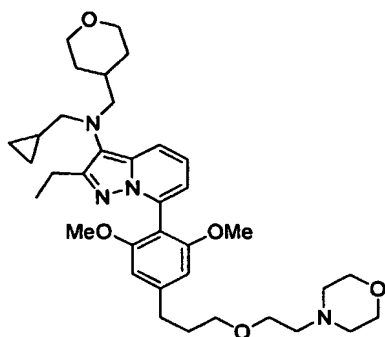


黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.01 (m, 2H), 0.33-0.36 (m, 2H), 0.80-0.84 (m, 1H), 1.19-1.28 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.80 (m, 2H), 2.52-2.58 (m, 4H), 2.67 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.75 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.75 (t, $J = 4.8$ Hz, 4H), 3.91-3.95 (m, 2H), 4.60 (s, 2H), 6.58 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0192] 実施例 26

N-シクロプロピルメチル-*N*-(7-2, 6-ジメトキシ-4-[3-(2-
モルホリノエトキシ)プロピル]フェニル)-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]
ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

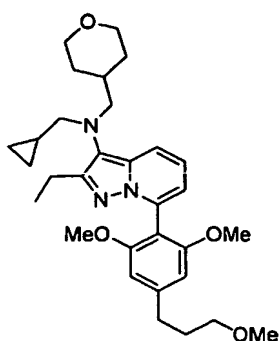


5 黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H),
0.78-0.88 (m, 1H), 1.17-1.35 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m,
2H), 1.95-2.02 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 6H), 2.63 (t, *J* = 6.0 Hz, 2H),
2.72-2.79 (m, 4H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.04 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H),
10 3.30 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.4 Hz, 2H), 3.62 (t, *J*
= 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.75 (m, 8H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.52 (s, 2H),
6.59 (dd, *J* = 1.2, 6.4 Hz, 1H), 7.00 (d, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.43
(dd, *J* = 1.6, 7.8 Hz, 1H).

[0193] 実施例27

15 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(3-メトキシ
シプロピル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イ
ル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

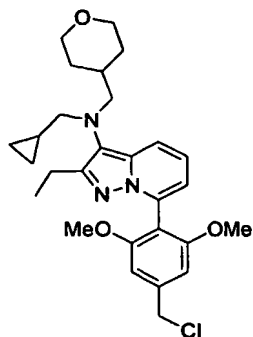


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H),
 0.81-0.85 (m, 1H), 1.19-1.31 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.72-1.80 (m,
 5 2H), 1.94-2.01 (m, 2H), 2.73-2.79 (m, 4H), 2.87 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H),
 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (dt, $J = 2.0, 11.6$ Hz, 2H), 3.33 (s,
 3H), 3.48 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.53
 (s, 2H), 6.59 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 7.00 (dd, $J = 6.4, 8.8$ Hz,
 1H), 7.43 (dd, $J = 1.2, 8.4$ Hz, 1H).

[0194] 実施例 28

N-7-[4-(クロロメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチル
 ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-
 テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



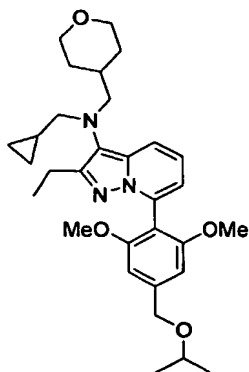
(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニル
 メチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イル-3

, 5-ジメトキシフェニル) メタノール (122 mg) のジクロロメタン (5 mL) 溶液に、室温で、トリエチルアミン (0.076 mL)、メタンスルホンクロリド (0.023 mL) および 4-(ジメチルアミノ) ピリジン (0.5 mg) を加え、反応溶液を 2 時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、
 5 酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (15 g) で精製し、酢酸エチル: *n*-ヘキサン (1:2) の画分から標記化合物 (45 mg) を、黄色非晶質として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.33-0.41 (m, 2H),
 10 0.79-0.92 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 6.60 (dd, *J* = 1.4, 6.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.02 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, *J* = 1.5, 8.8 Hz, 1H).

[0195] 実施例 29

N-シクロプロピルメチル-*N*-2-エチル-7-[4-(イソプロポキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

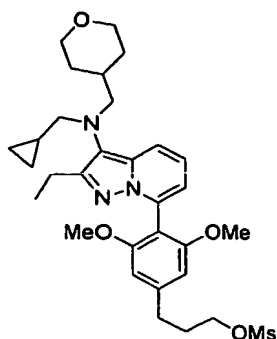


2-プロパノール (8 μ L) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (1.5 mL) 溶液に、室温で、水素化ナトリウム (60%油性; 4.3 mg) を加え、反応溶液を 15 分間攪拌した。得られた反応混合物に、*N*-7-[4-(クロロメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ [1,5-*a*] ピリジン-3-イル-*N*-シクロプロピルメチル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (45 mg) の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (3.5 mL) 溶液およびヨウ化ナトリウム (0.5 mg) を加え、反応溶液を 40°C で 20 分間さらに 80°C で 20 分間攪拌した。得られた反応混合物に氷を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10 g) で精製し、酢酸エチル : *n*-ヘキサン (1 : 2) の画分から標記化合物 (9 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.04 (m, 2H), 0.32-0.41 (m, 2H), 0.79-0.92 (m, 1H), 1.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.29 (d, *J* = 6.0 Hz, 6H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.77 (q, *J* = 7.5 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.32 (dt, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.70-3.84 (m, 1H), 3.90-4.00 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.59 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.45 (dd, *J* = 1.5, 8.8 Hz, 1H).

[0196] 実施例 30

3-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-エチルピラゾロ [1,5-*a*]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)プロピルメタンスルホネート

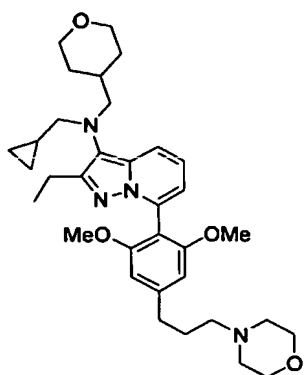


3- (4-3- [(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラ
ニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル
-3, 5-ジメトキシフェニル) -1-プロパノール (190 mg) のジクロロ
メタン (20 mL) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.062 mL)、メタ
ンスルホンクロリド (51 mg) および4- (ジメチルアミノ) ピリジン (0
.5 mg) を加え、反応溶液を2時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を
加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
ー (15 g) で精製し、酢酸エチル: n-ヘキサン (1:2) の画分から標記化
合物 (179 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H),
0.81-0.85 (m, 1H), 1.19-1.35 (m, 5H), 1.50-1.57 (m, 1H), 1.72-1.77 (m,
2H), 1.85-2.00 (m, 2H), 2.70-2.90 (m, 6H), 3.04-3.10 (m, 5H), 3.25-
3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 4.33 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.91-3.99 (m,
2H), 6.53 (s, 2H), 6.59-6.62 (m, 1H), 6.95-7.05 (m, 1H), 7.43-7.48 (m,
1H).

[0197] 実施例31

N-シクロプロピルメチル-N-7- [2, 6-ジメトキシ-4- (3-モルホ
リノプロピル) フェニル] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-
イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

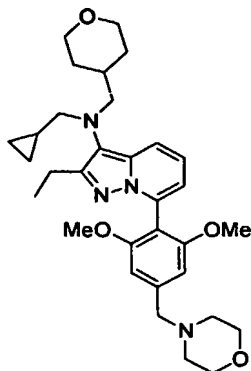


3- (4-3- [(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラ
 ニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル
 -3, 5-ジメトキシフェニル) プロピル メタンスルホネート (50 mg) の
 ジクロロメタン (10 mL) 溶液に、室温で、モルホリン (60 mg) を加え、
 反応溶液を同温度で12時間攪拌した。反応終了後、反応混合物に水を加え、酢
 酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥
 し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10
 g) で精製し、酢酸エチルの画分から標記化合物 (16 mg) を黄色油状物とし
 て得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.02 (m, 2H), 0.35-0.40 (m, 2H),
 0.80-0.90 (m, 1H), 1.20-1.35 (m, 5H), 1.55-1.60 (m, 1H), 1.73-1.80 (m,
 2H), 1.90-1.98 (m, 2H), 2.45-1.52 (m, 6H), 2.70-2.81 (m, 4H), 2.89 (d,
 $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.32 (br t, $J = 9.6$ Hz,
 2H), 3.70-3.79 (m, 10H), 3.93-3.97 (m, 2H), 6.54 (s, 2H), 6.61 (dd, J
 $= 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.06 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.2,$
 8.8 Hz, 1H).

[0198] 実施例32

N-シクロプロピルメチル-N-7- [2, 6-ジメトキシ-4- (モルホリノ
 メチル) フェニル] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イル

N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

4-3- [(シクロプロピルメチル) (テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル) アミノ] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル-3, 5-ジメトキシベンズアルデヒド (15 mg) の酢酸 (0.5 mL) とテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液に、室温で攪拌しながら、モルホリン (3.2 mg) を加え、さらにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (8 mg) を加えて反応溶液を2時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、酢酸エチル：*n*-ヘキサン (2 : 1) の画分から標記化合物 (8.5 mg) を黄色油状物として得た。

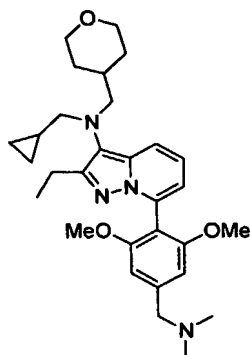
^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.01 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.48-2.58 (m, 4H), 2.76 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.54 (s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.75-3.78 (m, 4H), 3.91-3.95 (m, 2H), 6.59 (br d, $J = 6.8$ Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0199] 実施例32の製造法に準じて、実施例33および34の化合物を

合成した。

[0200] 実施例33

N3-シクロプロピルメチル-N3-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル
-7-4-[(ジメチルアミノ)メチル]-2,6-ジメトキシフェニル-2-
 5 エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-アミン

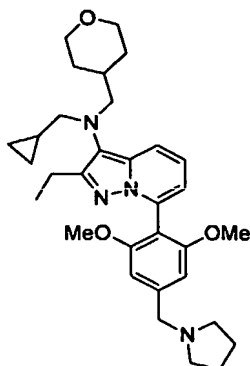


黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.01 (m, 2H), 0.32-0.37 (m, 2H),
 0.78-0.90 (m, 1H), 1.18-1.32 (m, 5H), 1.50-1.62 (m, 1H), 1.70-1.78 (m,
 10 2H), 2.34 (br s, 6H), 2.76 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 6.8 Hz,
 2H), 3.04 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.25-3.35 (m, 2H), 3.45-3.52 (m, 2H),
 3.71 (s, 6H), 3.90-3.95 (m, 2H), 6.60 (dd, J = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.67
 (s, 2H), 7.00 (dd, J = 7.2, 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 1.2, 8.8 Hz,
 1H).

15 [0201] 実施例34

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(テトラヒド
ロ-1H-1-ピロリルメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a
]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

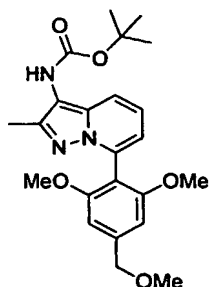


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.00 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H),
 0.80-0.88 (m, 1H), 1.19-1.32 (m, 5H), 1.50-1.64 (m, 1H), 1.72-1.78 (m,
 5 2H), 1.80-1.90 (m, 4H), 2.56-2.68 (m, 4H), 2.76 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H),
 2.87 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.04 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H),
 3.67 (br s, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.92-3.95 (m, 2H), 6.59 (dd, $J = 0.8$,
 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 2H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.44 (br d, $J = 8.8$ Hz,
 1H).

10 [0202] 実施例35

tert-ブチル *N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート



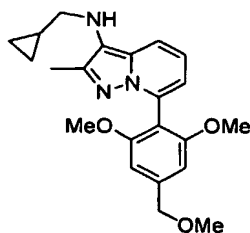
tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピ
 15 リジン-3-イル)カルバメート (300mg) を1,2-ジメトキシエタン (10mL) および水 (5mL) の混合溶媒に溶解した後に、2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニルホウ酸 (353mg)、テトラキス(トリフェニ

ルホスフィン) パラジウム (0) (159 mg) および水酸化バリウム 8 水和物 (435 mg) を加え窒素気流下、80℃で反応溶液を6時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) の画分より標記化合物 (176 mg) を淡褐色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.54 (br s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.47 (s, 3H), 3.69 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 5.86-5.92 (m, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.11 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.34 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0203] 実施例36

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルアミン



tert-ブチル *N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート (175 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、これに水素化ナトリウム (60%油性; 25 mg) を加えた後、(ブロモメチル) シクロプロパン (0.047 mL) を加え、40℃で反応溶液を1時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗 *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2

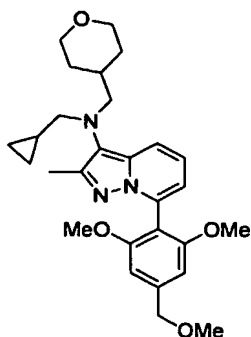
, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを得た。

得られた粗 *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく酢酸エチル (5 mL) に溶解し、これに 4 N 塩酸 (酢酸エチル溶液; 10 mL) を室温に加え、40°C で反応溶液を 1 時間攪拌した。反応混合物を氷冷しながら 5 N 水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (1:2) の画分より標記化合物 (100 mg) を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.15-0.20 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H).

[0204] 実施例 37

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



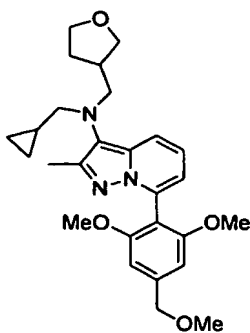
N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシ

メチル) フェニル] - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イルア
 ミン (60 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、これにテトラヒド
 ロピラン - 4 - カルバルデヒド (36 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素
 ナトリウム (67 mg) を加え、反応溶液を室温で 1 時間攪拌した。得られた反
 5 応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出後、有機
 層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下にお
 いて溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n* -
 ーヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) 画分より得られた結晶を濾取し、*n* - ーヘキサ
 ンで洗い、乾燥することにより標記化合物 (63 mg) を淡黄色結晶として得た
 10 。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.05-0.02 (m, 2H), 0.31-0.36 (m, 2H),
 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.54-1.64 (m, 1H), 1.72-1.78 (m,
 2H), 2.34 (s, 3H), 2.85 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H),
 3.26-3.34 (m, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.71 (s, 6H), 3.90-3.96 (m, 2H), 4.51
 15 (s, 2H), 6.53 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* =
 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0205] 実施例 38

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメ
 チル) フェニル] - 2 - メチルピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イル-*N*
 ーテトラヒドロ - 3 - フラニルメチルアミン
 20



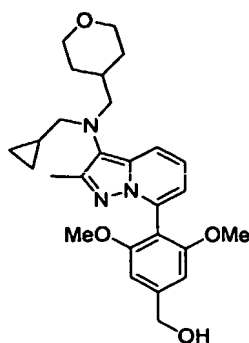
N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルアミン (40 mg) をテトラヒドロフラン (3 mL) に溶解し、これに氷冷下、テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド (50%水溶液; 0.064 mL)、3 M硫酸水溶液 (0.105 mL) および水素化ホウ素ナトリウム (8 mg) を加え、反応溶液を1時間攪拌した。得られた反応混合物に水、続いて飽和重曹水を加え酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (1:1) の画分より標記化合物 (30 mg) を、淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.03-0.03 (m, 2H), 0.33-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.85-1.95 (m, 1H), 2.20-2.29 (m, 1H), 2.33 (s, 3H), 2.87-2.90 (m, 2H), 3.06 (dd, *J* = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 3.22 (dd, *J* = 6.4, 12.0 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.72-3.88 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0206] 実施例20の製造法に準じて、実施例39および40の化合物を得ることが出来た。

[0207] 実施例39

(4-3-[(シクロプロピルアミン) (テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチル) アミノ]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル) メタノール

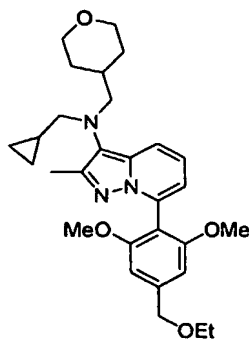


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.06 (m, 2H), 0.34-0.42 (m, 2H),
 0.80-0.94 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 2H), 1.54-1.72 (m, 1H), 1.74-1.84 (m,
 5 2H), 2.38 (s, 3H), 2.47 (br s, 1H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (d,
 $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 2.0, 12.0$ Hz, 2H), 3.74 (s, 6H), 3.90-
 4.02 (m, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.71 (s,
 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.52-7.60 (m, 1H).

[0208] 実施例40

10 *N*-シクロプロピルアミン-*N*-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメ
 トキシフェニル]-2-メチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-
 テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



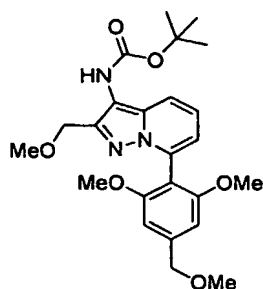
黄色油状物

15 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.03-0.05 (m, 2H), 0.32-0.42 (m, 2H),
 0.80-0.94 (m, 1H), 1.34 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 1.22-1.38 (m, 2H), 1.54-

1.70 (m, 1H), 1.74-1.84 (m, 2H), 2.38 (s, 3H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.07 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 1.6, 12.0$ Hz, 2H), 3.66 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.75 (s, 6H), 3.92-4.02 (m, 2H), 4.59 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.04 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (dd, $J = 1.4, 8.8$ Hz, 1H).

[0209] 実施例41

tert-ブチル *N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート



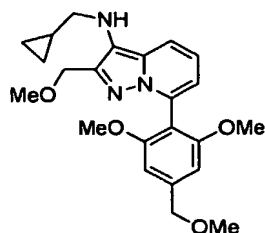
tert-ブチル *N*-[7-ブロモ-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート (300 mg) を1,2-ジメトキシエタン (10 mL) および水 (5 mL) に溶解後、これに2,6-ジメトキシ-4-メトキシメチルフェニルホウ酸 (323 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (146 mg) および水酸化バリウム8水和物 (398 mg) を加え、窒素気流下、反応溶液を80℃で2時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル (1 : 1) 画分より標記化合物 (245 mg) を淡黄色非晶質として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.55 (br s, 9H), 3.32 (s, 3H), 3.76 (s,

3H), 3.68 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.37-6.46 (m, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.13 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H).

[0210] 実施例42

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン



tert-ブチル *N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメート (170 mg) を *N,N*-ジメチルホルムアミド (4 mL) に溶解し、これに水素化ナトリウム (60%油性; 22 mg) を加えた後、(ブ
ロモメチル)シクロプロパン (0.043 mL) を加え、反応溶液を 40℃ で 3
0 分間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出
した後に、有機層を飽和食塩水で洗った。得られた有機層を無水硫酸マグネシウ
ムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗 *tert*-ブチル *N*-
シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-
イル]カルバメートを得た。

得られた *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]カルバメートを精製することなく酢酸エチル (5 mL) に溶解し、これに 4*N*塩酸 (酢酸エチル溶液; 10 mL) を加え 40℃ で反応溶液を 30 分間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら

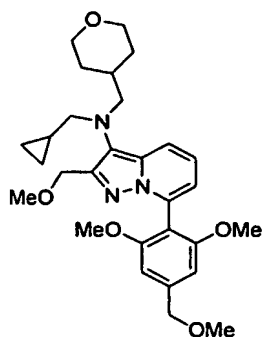
5 *N*水酸化ナトリウム水溶液で中和後、反応溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（2：3）画分より標記化合物（95 mg）

を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.15-0.20 (m, 2H), 0.48-0.54 (m, 2H), 1.02-1.10 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 2.35 (s, 3H), 2.88 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.63 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 6.99 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.36-7.40 (m, 1H).

[0211] 実施例43

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



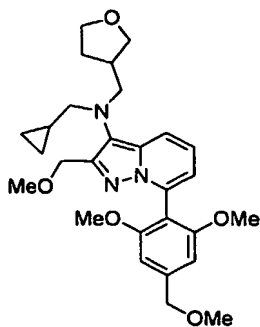
N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン（80 mg）をテトラヒドロフラン（2 mL）に溶解し、これにテトラヒドロピラン-4-カルバルデヒド（44 mg）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（82 mg）を加え、反応溶液を室温で30分間攪拌した。反応混合物に水および飽和重曹水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出

後、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（１：２）の画分より標記化合物（６３ｍｇ）を黄色油状物として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.01-0.01 (m, 2H), 0.33-0.37 (m, 2H), 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.52-1.65 (m, 1H), 1.72-1.78 (m, 2H), 2.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.05 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.26-3.33 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 6.63 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.03 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.51 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0212] 実施例 44

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン



N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]アミン（１５ｍｇ）をテトラヒドロフラン（１ｍＬ）に溶解し、これに氷冷下、テトラヒドロフラン-3-カルバルデヒド（５０％水溶液；０．０２２ｍＬ）、３Ｍ硫酸水溶液（０．０３６ｍＬ）および水素化ホウ素ナトリウム（２．８ｍｇ）を加え、反応溶液を同温度で１時間攪拌した。得られた反応混

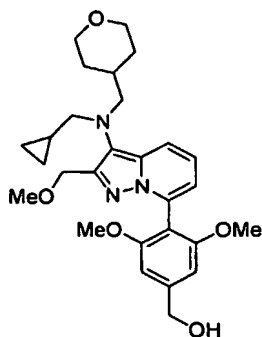
合物に水、続いて飽和重曹水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン：酢酸エチル（１：２）画分より標記化合物（４．８ｍｇ）を淡黄色結晶として得た。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.00-0.06 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.55-1.68 (m, 1H), 1.86-1.95 (m, 1H), 2.21-2.32 (m, 1H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.08 (dd, *J* = 8.8, 12.0 Hz, 1H), 3.23 (dd, *J* = 6.8, 12.0 Hz, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.48 (s, 3H), 3.60-3.68 (m, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.72-3.84 (m, 2H), 4.51 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.54 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.01 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.41 (dd, *J* = 1.2, 8.8 Hz, 1H).

〔０２１３〕 実施例２０の製造法に準じて、実施例４５および４６の化合物を得ることが出来た。

〔０２１４〕 実施例４５

４－〔３－〔（シクロプロピルアミン）（テトラヒドロ－２*H*－４－ピラニルメチル）アミノ〕－２－（メトキシメチル）ピラゾロ〔１，５－*a*〕ピリジン－７－イル〕－３，５－ジメトキシフェニルメタノール



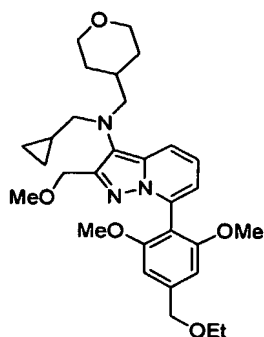
黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H),

0.78-0.92 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.53-1.70 (m, 1H), 1.71-1.80 (m, 2H), 2.20 (br s, 1H), 2.88 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.05 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.24-3.38 (m, 2H), 3.70 (s, 6H), 3.88-3.98 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 4.71 (s, 2H), 6.63 (dd, $J = 1.4, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.49-7.57 (m, 1H).

[0215] 実施例46

N-シクロプロピルアミン-*N*-[7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-(メトキシメチル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

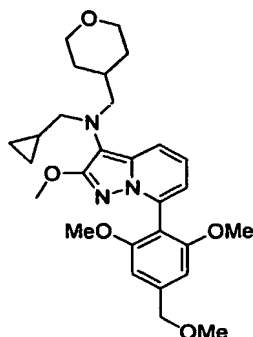


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.04 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.78-0.92 (m, 1H), 1.31 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H), 1.20-1.36 (m, 2H), 1.54-1.68 (m, 1H), 1.70-1.81 (m, 2H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.06 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.30 (s, 3H), 3.26-3.36 (m, 2H), 3.64 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.71 (s, 6H), 3.89-3.98 (m, 2H), 4.56 (s, 2H), 4.57 (s, 2H), 6.64 (dd, $J = 1.6, 6.8$ Hz, 1H), 6.68 (s, 2H), 7.05 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.52 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0216] 実施例47

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-

N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

N-（7-ブロモ-2-メトキシピラゾロ〔1,5-a〕ピリジン-3-イル）-N-シクロプロピルメチル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル
 アミン（48 mg）を、1,2-ジメトキシエタン（2 mL）と水（1 mL）の
 混合溶液に溶解した後、これに2,6-ジメトキシ-4-（メトキシメチル）フ
 ェニルホウ酸（36 mg）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム
 （0）（28 mg）および水酸化バリウム8水和物（58 mg）を加え、反応溶
 液を85℃で2時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水および酢酸エチルを
 加え、不溶物をセライトを用いて濾去した後、濾液を酢酸エチルで抽出した。得
 られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、
 減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラ
 フィーで精製し、n-ヘキサン：酢酸エチル（2：1）の画分より標記化合物（
 40 mg）を淡黄色結晶として得た。

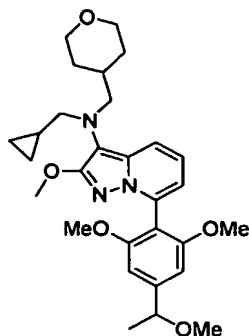
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.36 (m, 2H),
 0.80-0.92 (m, 1H), 1.24-1.36 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.74-1.82
 (m, 2H), 2.84 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 (td,
 J = 2.0, 11.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 3.76 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 3.90-
 3.98 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 6.51 (dd, J = 1.6, 6.8 Hz, 1H), 6.69 (s,
 2H), 7.04 (dd, J = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, J = 1.6, 8.8 Hz, 1H).

[0217] 実施例47の製造法に準じて、実施例48から51の化合物を合

成した。

[0218] 実施例 48

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(1-メトキシエチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

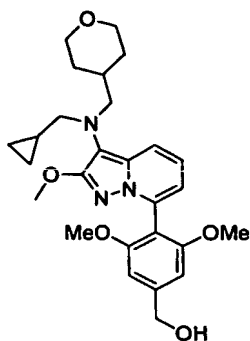


淡黄色結晶

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.92 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.55 (d, *J* = 1.6 Hz, 3H), 1.56-1.68 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 2.97 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.37 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 6.53 (dd, *J* = 1.2, 7.2 Hz, 1H), 6.66 (d, *J* = 3.2 Hz, 2H), 7.04 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.33 (dd, *J* = 1.6, 8.8 Hz, 1H).

[0219] 実施例 49

(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)メタノール

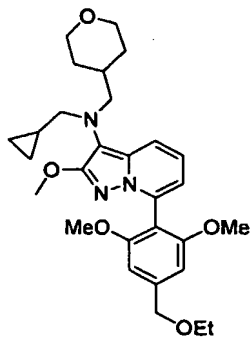


黃色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.06 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.80-0.93 (m, 1H), 1.23-1.38 (m, 2H), 1.53-1.67 (m, 1H), 1.74-1.88 (m, 2H), 2.84 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.98 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H), 3.33 (dt, *J* = 1.7, 12.0 Hz, 2H), 3.77 (s, 6H), 3.88 (s, 3H), 3.91-4.00 (m, 2H), 4.81 (br d, *J* = 4.6 Hz, 2H), 6.50-6.55 (m, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.02-7.09 (m, 1H), 7.32-7.38 (m, 1H).

[0220] 实施例50

N-シクロプロピルメチル-N-7-[4-(エトキシメチル)-2,6-ジメトキシフェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン



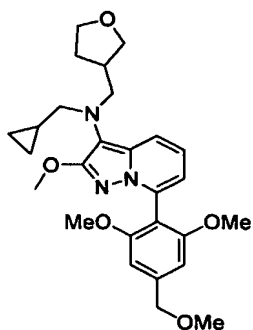
黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.07 (m, 2H), 0.30-0.39 (m, 2H), 0.82-0.95 (m, 1H), 1.36 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H), 1.25-1.39 (m, 2H), 1.55-

1.68 (m, 1H), 1.75-1.84 (m, 2H), 2.85 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.99 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.34 (dt, $J = 1.8, 12.0$ Hz, 2H), 3.69 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 3.78 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.92-4.00 (m, 2H), 4.62 (s, 2H), 6.52 (dd, $J = 1.4, 6.9$ Hz, 1H), 6.72 (s, 2H), 7.06 (dd, $J = 6.9, 8.9$ Hz, 1H), 7.35 (dd, $J = 1.4, 8.9$ Hz, 1H).

[0221] 実施例51

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

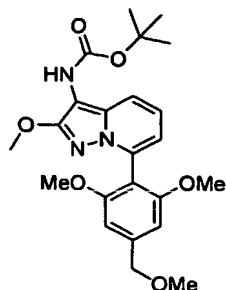


淡黄色結晶

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.28-0.34 (m, 2H), 0.78-0.86 (m, 1H), 1.60-1.68 (m, 1H), 1.84-1.94 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.83 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.92-3.00 (m, 1H), 3.10-3.14 (m, 1H), 3.48 (s, 3H), 3.52-3.68 (m, 2H), 3.73 (s, 6H), 3.74-3.82 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.52 (s, 2H), 6.48 (dd, $J = 1.2, 7.2$ Hz, 1H), 6.65 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.29 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0222] 実施例52

tert-ブチル *N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート

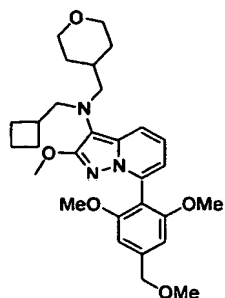


5 *tert*-ブチル *N*-(7-ブromo-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*]
 ピリジン-3-イル) カルバメート (200 mg) を 1, 2-ジメトキシエタン
 (12 mL) および水 (6 mL) に溶解後、これに 2, 6-ジメトキシ-4-
 (メトキシメチル) フェニルホウ酸 (197 mg)、テトラキス (トリフェニルホ
 スフィン) パラジウム (0) (101 mg) および水酸化バリウム 8 水和物 (2
 74 mg) を加え窒素気流下、反応溶液を 80 °C で 4 時間加熱攪拌した。得られ
 10 た反応混合物に酢酸エチルを加え不溶物を濾過したのち、反応溶液を酢酸エチル
 で抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過
 後、減圧下において溶媒を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ
 ーで精製し、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル (1 : 1) 画分より標記化合物 (150
 mg) を淡黄色油状物として得た。

15 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.52 (br s, 9H), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s,
 6H), 3.87 (s, 3H), 4.51 (s, 2H), 5.82 (br s, 1H), 6.53 (d, *J* = 6.8 Hz,
 1H), 6.64 (s, 2H), 7.10 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 8.8
 Hz, 1H).

[0223] 実施例 53

20 *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチ
 ル) フェニル]-2-メトキシピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル-*N*-
 テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



5 *tert*-ブチル *N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート (75 mg) を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド (0.6 mL) に溶解し、これに水素化ナトリウム (60%油性; 10 mg) を加えた後、(ブロモメチル)シクロブタン (0.022 mL) を加え、反応溶液を室温で1時間攪拌した。得られた反応混合物に水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、粗 *tert*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメートを得た。

15 得られた粗 *tert*-ブチル *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメートを精製することなく4 N塩酸 (酢酸エチル溶液; 1 mL) を加え、反応溶液を40℃で1時間攪拌した。得られた反応混合物を氷冷しながら2 N水酸化ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥濾過後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (1:1) 画分より *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イルアミン (51 mg) を黄色油状物として得た。

20 得られた *N*-シクロブチルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メ

トキシメチル) フェニル] - 2 - メトキシピラゾロ [1, 5 - a] ピリジン - 3 - イルアミンをテトラヒドロフラン (0.6 mL) に溶解し、これにテトラヒドロピラン - 4 - カルバルデヒド (34 mg) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg) を加え、反応溶液を室温で2時間攪拌した。得られた反

5 応混合物に飽和重曹水を加え、反応溶液を酢酸エチルで抽出後、有機層を飽和食塩水で洗った。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン : 酢酸エチル (3 : 2) 画分より標記化合物 (52 mg) を黄色油状物として得た。

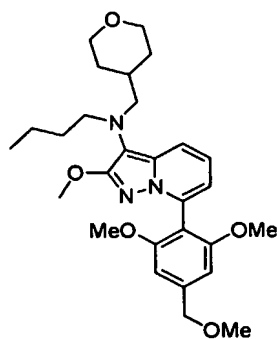
10 ¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.17-1.30 (m, 2H), 1.48-1.63 (m, 3H), 1.69-1.89 (m, 6H), 2.26-2.39 (m, 1H), 2.82-2.87 (m, 2H), 2.93-2.98 (m, 2H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88-3.96 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.48 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.02 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.24 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H).

15 [0224] 実施例53の製造法に準じて、実施例54から56の化合物を合成した。

[0225] 実施例54

N-ブチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

20

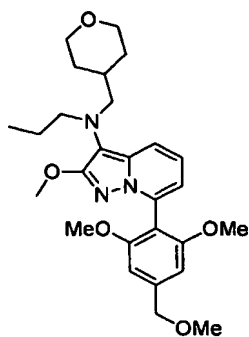


黄色油状物

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.81-0.89 (m, 3H), 1.18-1.40 (m, 6H), 1.48-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m, 2H), 2.83-2.98 (m, 4H), 3.24-3.34 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.85 (s, 3H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.53 (s, 2H), 6.49 (dd, $J = 1.3, 6.8$ Hz, 1H), 6.67 (s, 2H), 7.02 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.26 (dd, $J = 1.3, 8.8$ Hz, 1H).

[0226] 実施例 55

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-プロピル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

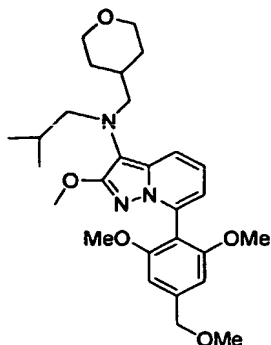


淡黄色非晶質

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.87 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.31 (m, 2H), 1.33-1.42 (m, 2H), 1.48-1.62 (m, 1H), 1.71-1.78 (m, 2H), 2.87 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.90 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.25-3.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.73 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.88-3.95 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, $J = 1.2, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.25 (dd, $J = 1.2, 8.8$ Hz, 1H).

[0227] 実施例 56

N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-メトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-イソブチル-*N*-テトラ

ヒドロ-2 H-4-ピラニルメチルアミン

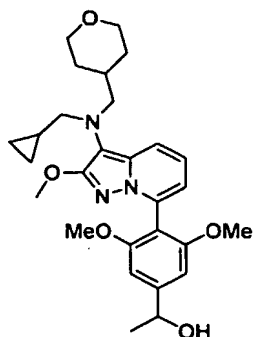
淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H), 1.19-1.30 (m, 2H),
 1.48-1.60 (m, 2H), 1.74-1.81 (m, 2H), 2.72 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.82
 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.26-3.34 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.73 (s, 6H),
 3.84 (s, 3H), 3.89-3.95 (m, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, *J* = 1.2, 6.8
 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.26 (dd, *J* =
 1.2, 8.8 Hz, 1H).

[0228] 実施例18の製造法に準じて、実施例57の化合物を合成した。

[0229] 実施例57

1-(4-3-[(シクロプロピルメチル)(テトラヒドロ-2 H-4-ピラニルメチル)アミノ]-2-メトキシピラゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル-3,5-ジメトキシフェニル)-1-エタノール



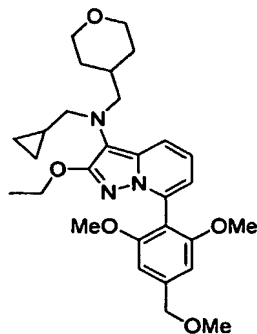
淡黄色非晶質

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.06-0.01 (m, 2H), 0.27-0.34 (m, 2H),
 0.78-0.89 (m, 1H), 1.20-1.34 (m, 2H), 1.49-1.63 (m, 4H), 1.71-1.80 (m,
 2H), 2.78-2.84 (m, 2H), 2.91-2.99 (m, 2H), 3.24-3.35 (m, 2H), 3.74 (s,
 3H), 3.75 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.88-3.97 (m, 2H), 4.93-5.01 (m, 1H),
 5 6.49 (dd, *J* = 1.3, 6.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 7.02 (dd,
J = 6.8, 8.8 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 1.3, 8.8 Hz, 1H).

[0230] 実施例47の製造法に準じて、実施例58の化合物を合成した。

[0231] 実施例58

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメ
 10 チル)フェニル]-2-エトキシピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-
N-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

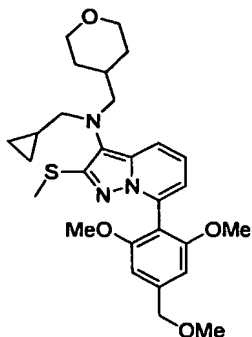


黄色油状物

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.04-0.02 (m, 2H), 0.28-0.31 (m, 2H),
 15 0.78-0.88 (m, 1H), 1.20-1.32 (m, 5H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.70-1.78 (m,
 2H), 2.81 (d, *J* = 6.4 Hz, 2H), 2.95 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.29 (dt, *J* =
 2.0, 11.6 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.72 (s, 6H), 3.89-3.93 (m, 2H), 4.21
 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 4.52 (s, 2H), 6.47 (dd, *J* = 1.2, 6.8 Hz, 1H),
 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, *J* = 7.2, 8.8 Hz, 1H), 7.30 (dd, *J* = 1.2, 8.8
 20 Hz, 1H).

[0232] 実施例59

N-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



- 5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-ヨード-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (50 mg) を1,2-ジメトキシエタン (2 mL) と水 (1 mL) の混合溶液に溶解後、これに2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (50 mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (40 mg) および水酸化バリウム8水和物 (56 mg) を加え、反応溶液を80℃で3時間加熱攪拌した。得られた反応混合物に水および酢酸エチルを加え、不溶物をセライトを用いて濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧下において溶媒を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー、続いてNHシリカ(富士シリシア)を用いたカラムクロマトグラフィーで精製し、標記化合物 (36 mg) を黄色油状物として得た。

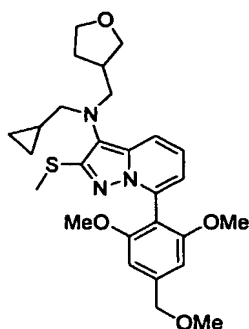
¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.82-0.92 (m, 1H), 1.22-1.34 (m, 2H), 1.52-1.64 (m, 1H), 1.76-1.82 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.90 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.06 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 3.32 (td, *J* = 2.0, 12.0 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.74 (s, 6H), 3.90-3.98 (m, 2H), 4.54 (s, 2H), 6.59 (dd, *J* = 1.6, 7.2 Hz, 1H), 6.67

(s, 2H), 7.05 (dd, $J = 7.2, 8.8$ Hz, 1H), 7.41 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0233] 実施例59の製造法に準じて、実施例60の化合物を合成した。

[0234] 実施例60

5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-3-フラニルメチルアミン

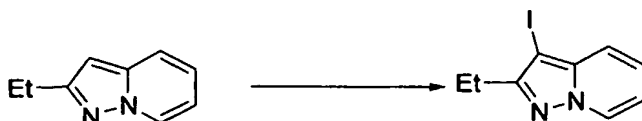


黄色油状物

10 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.02-0.04 (m, 2H), 0.28-0.38 (m, 2H), 0.80-0.90 (m, 1H), 1.58-1.68 (m, 1H), 1.88-1.96 (m, 1H), 2.20-2.30 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.88-2.92 (m, 2H), 3.02-3.10 (m, 1H), 3.20-3.24 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.58-3.82 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 4.52 (s, 2H), 6.57 (dd, $J = 1.6, 7.2$ Hz, 1H), 6.64 (s, 2H), 7.03 (dd, $J = 6.8, 8.8$ Hz, 1H), 7.38 (dd, $J = 1.6, 8.8$ Hz, 1H).

[0235] 製造例1X

2-エチル-3-ヨードピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン

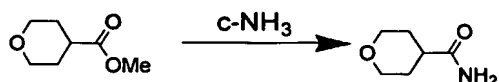


2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン(360g, 2.46mol)、
 酢酸エチル(3600mL)、水(1800mL)およびヨウ化ナトリウム(4
 80g, 3.20mol, 1.3当量)の混合物に、氷水冷却下、*N*-クロロコ
 5 ハク酸イミド(411g, 3.08mol)を30分間かけて少しずつ加え、そ
 の後、反応溶液を室温で2時間20分攪拌した。反応後、反応混合物に水および
 酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%チオ硫酸ナトリウム
 水溶液で2回洗浄後、濃縮した。残留物にヘキサンを加え、加熱溶解後、その溶
 液を濾過し、不溶物を除いた。次いで、このヘキサン溶液を水で洗浄後、ヘキサ
 ン層を濃縮し、その残留物を酢酸エチルに溶解後、溶媒を留去し、標記化合物6
 10 63gを得た(収率98.9%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 1.35 (t, $J = 7.7$ Hz, 3H), 2.84 (q, $J = 7.7$
 Hz, 2H), 6.72 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.15 (ddd, $J = 9.0,$
 6.8, 1.1 Hz, 1H), 7.37 (ddd, $J = 9.0, 1.3$ Hz, 1.3, 1H), 8.36 (ddd, $J =$
 6.8, 1.1, 1.1 Hz, 1H).

[0236] 製造例2X

テトラヒドロ-2*H*-4-ピランカルボキサミド

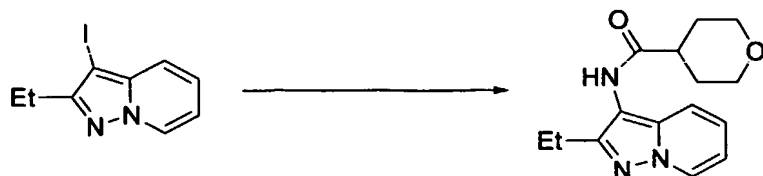


メチル テトラヒドロ-2*H*-ピラン-4-カルボキシレート(50g, 34
 7mmol)に濃アンモニア水(50mL)を加え、反応溶液を室温で43.5
 20 時間攪拌した。その後、反応混合物を氷水浴で冷却後に析出物を濾取し、次いで
 40℃で減圧乾燥し、標記化合物33.4gを得た(収率74.6%)。

^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.45-1.62 (m, 4H), 2.28 (tt, $J = 11.1,$
 4.4 Hz, 1H), 3.26 (ddd, $J = 11.4, 11.4, 2.7$ Hz, 2H), 3.82 (br d, $J =$
 11.4 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 7.21 (br s, 1H).

[0237] 製造例3X

N4-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-4-ピランカルボキサミド



2-エチル-3-ヨードピラゾロ[1,5-a]ピリジン (350 g, 1.29 mol)、テトラヒドロ-2H-4-ピランカルボキサミド (249 g, 1.93 mol)、ヨウ化銅 (49.0 g, 258 mmol)、リン酸三カリウム (水和物) (546 g, 2.57 mol)、1,2-シクロヘキサンジアミン (シスとトランス混合物) (58.7 g, 514 mmol) およびキシレン (3500 mL) の混合物を外温120℃ (オイルバス) にて加熱下撹拌した。反応溶液を6時間加熱撹拌した後、加熱を止めて、内温61.5℃になったところで、反応混合物に58℃の温水 (3500 mL) を加え、そのまま終夜撹拌した。反応混合物に、28%アンモニア水 (1050 mL) を加えて1時間撹拌した後、析出物を濾取し、水 (1750 mL) および酢酸エチル (1050 mL) で洗浄し、次いで60℃で一夜通風乾燥し、標記化合物 (主コンフォーマー：副コンフォーマー=6:1) を280 gを得た (収率79.6%)。

主コンフォーマー

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.33 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.88-2.05 (m, 4H), 2.57-2.67 (m, 1H), 2.75 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.50 (ddd, *J* = 11.4, 11.4, 2.9 Hz, 2H), 4.09 (ddd, *J* = 11.4, 4.0, 2.6 Hz, 2H), 6.68 (ddd, *J* = 6.8, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 6.82 (br s, 1H), 7.07 (ddd, *J* = 9.0, 6.8, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (br d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H)

副コンフォーマー

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, *J* = 7.7 Hz, 3H), 1.40-1.50 (m, 2H), 1.88-2.05 (m, 2H), 2.37-2.48 (m, 1H), 2.78 (q, *J* = 7.7 Hz, 2H),

3.14 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 1.8$ Hz, 2H), 3.84–3.92 (m, 2H), 6.56 (br s, 1H), 6.80 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.3$ Hz, 1H), 7.20 (br dd, $J = 9.0, 6.8$ Hz, 1H), 7.34 (br d, $J = 9.0$ Hz, 1H), 8.39 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H)

[0238] 製造例 4 X

5 N4-シクロプロピルメチル-N4-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-4-ピランカルボキサミド



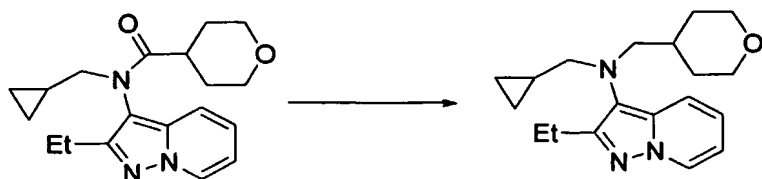
10 N4-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2H-4-ピランカルボキサミド (272 g, 915 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド (144 g, 1.28 mol) および 1,2-ジメトキシエタン (1750 mL) の混合物を外温 40℃ で加熱撹拌した。その反応混合物中に内温 50℃ 以下になるように (ブロモメチル) シクロプロパン (161 g, 1.19 mol) を滴下した。4 時間加熱撹拌後、反応混合物中に水 (1250 mL) およびトルエン (3750 mL) を加えた。水層を除去後、有機層を 10 % 食塩水 (1250 mL) および水 (1250 mL × 2 回) で順次洗浄し、減圧濃縮し、標記化合物を褐色油状物として 277 g 得た (収率 92.6%)。

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 0.03–0.11 (m, 1H), 0.14–0.22 (m, 1H), 0.32–0.46 (m, 2H), 0.85–0.98 (m, 1H), 1.36 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.29–1.40 (m, 1H), 1.40–1.50 (m, 1H), 1.85 (ddd, $J = 16.3, 11.9, 4.4$ Hz, 1H), 1.97 (ddd, $J = 16.5, 11.9, 4.6$ Hz, 1H), 2.41 (tt, $J = 11.5, 3.8$ Hz, 1H), 2.66–2.84 (m, 2H), 3.03 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 11.9, 11.9, 2.2$ Hz, 1H), 3.31 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.79 (dd, $J = 13.7, 7.3$ Hz, 1H), 3.76–3.86 (m, 1H), 3.91 (ddd, $J = 11.9, 4.4, 2.0$ Hz, 1H), 6.79 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.4$ Hz, 1H), 7.17 (br

dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.33 (br d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 6.8$ Hz, 1H).

[0239] 製造例 5 X

N-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン

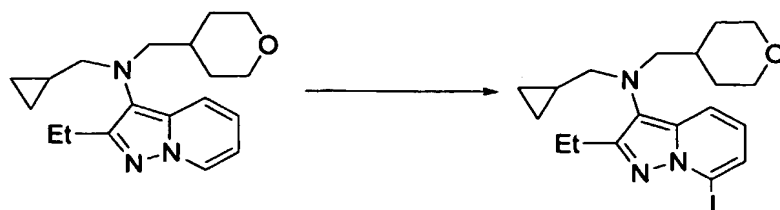


*N*4-シクロプロピルメチル-*N*4-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)テトラヒドロ-2*H*-4-ピランカルボキサミド (220 g, 672 mmol) のテトラヒドロフラン (1100 mL) 溶液を外温 55°C (温浴) で攪拌した。反応混合物にボラン-テトラヒドロフラン・コンプレックス (1 M 溶液, 1748 mL) を滴下し、反応溶液を 2 時間加熱攪拌後、反応混合物を氷浴で冷却し、2*N*塩酸 (437 mL) を加えた。その後、更に反応溶液を外温 50°C (温浴) で 1 時間攪拌した。反応後、反応混合物に 5*N*水酸化ナトリウム水溶液 (299 mL) を滴下して pH 8 とした後、水層を除去した。有機層にトルエン (2200 mL) を加え、有機層を水で二回洗浄した後、減圧濃縮し、標記化合物を 209 g 得た (収率 99.2%)。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ -0.04-0.06 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.73-0.86 (m, 1H), 1.18-1.36 (m, 2H), 1.33 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.72 (br d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 2.82 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 2.84 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.01 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 3.28 (ddd, $J = 12.0, 12.0, 2.0$ Hz, 2H), 3.92 (br dd, $J = 12.0, 4.4$ Hz, 2H), 6.59 (ddd, $J = 6.8, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 6.95 (ddd, $J = 8.8, 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.44 (ddd, $J = 8.8, 1.2, 1.2$ Hz, 1H), 8.29 (ddd, $J = 6.8, 1.2, 1.2$ Hz, 1H).

[0240] 製造例 6 X

N-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチル-7-ヨードピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン



N-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (180 g、574 mmol) のテトラヒドロフラン (1620 mL) 溶液をドライアイス-エタノール浴で冷却した。この溶液に内温-73℃から-64.5℃で1.6M *n*-ブチルリチウム-ヘキサン溶液 (538 mL、854 mmol) を滴下した。同温度で反応溶液を1時間攪拌後、反応混合物にペンタフルオロヨードベンゼン (115 mL、861 mmol) を滴下した。さらに反応溶液を1時間20分攪拌後、反応溶液に水/THF (1/1, v/v, 360 mL) を加えた。冷却を止めた後、反応混合物中に水 (3600 mL) およびヘプタン (3600 mL) を加えて水層を除去し、有機層を水 (3600 mL) で洗浄した。次いで有機層に5*N*塩酸 (1800 mL) を加えて水層を分取した。次にその水層を氷水浴で冷却し、5*N*水酸化ナトリウム水溶液 (1620 mL) を加えた後、反応混合物にトルエン (3600 mL) を加え、有機層を分取した。水層を更にトルエン (3600 mL) で抽出し、両有機層を合わせて濃縮し、標記化合物を深緑色油状物として220 g得た (収率87.3%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ -0.02-0.05 (m, 2H), 0.33-0.40 (m, 2H), 0.74-0.86 (m, 1H), 1.19-1.32 (m, 2H), 1.36 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.46-1.60 (m, 1H), 1.71 (br d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 2.86 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H),

2.88 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.02 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.28 (ddd, $J = 11.6, 11.6, 2.0$ Hz, 2H), 3.92 (br dd, $J = 11.6, 2.6$ Hz, 2H), 6.71 (dd, $J = 8.8, 6.8$ Hz, 1H), 7.20 (dd, $J = 6.8, 1.2$ Hz, 1H), 7.47 (dd, $J = 8.8, 1.2$ Hz, 1H).

5 [0241] 製造例 7 X

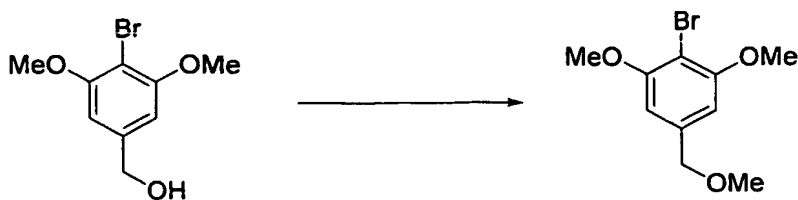
N-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチル-7-ヨードピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン 塩酸塩



10 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチル-7-ヨードピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (220 g, 501 mmol) の炭酸ジメチル (3600 mL) 溶液に、室温で濃塩酸 (48.5 mL, 575 mmol) のイソプロパノール (270 mL) 溶液を20分間で滴下し、反応溶液を室温で約15時間攪拌した。反応混合物を氷水浴で冷却し、これに炭酸ジメチル (900 mL) を加えた。反応混合物を約5時間攪拌後に析出した析出物を濾取し、炭酸ジメチル (900 mL) で洗浄した。さらに50℃で減圧乾燥し、炭酸ジメチルおよびイソプロパノール溶媒和物として250 gの標記化合物を得た (収率93.7%)。

20 ^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 0.08-0.40 (m, 2H), 0.42-0.56 (m, 2H), 0.81-0.94 (m, 1H), 1.30-1.60 (m, 4H), 1.50 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H), 1.67-1.81 (m, 1H), 3.06 (q, $J = 7.5$ Hz, 2H), 3.24 (ddd, $J = 11.7, 11.7, 2.4$ Hz, 2H), 3.56-3.76 (m, 4H), 3.82-3.90 (m, 2H), 7.20 (dd, $J = 8.8, 7.1$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.1$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H).

[0242] 製造例 8 X

2-ブロモ-1, 3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル) ベンゼン

氷冷下、(4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール (100 g, 405 mmol) およびトリエチルアミン (67.5 mL, 484 mmol) の1, 2-ジメトキシエタン (1000 mL) 溶液にメシルクロライド (34.5 mL, 446 mmol) を加え、反応溶液を30分攪拌した。次いで反応混合物に28%ナトリウムメトキシド メタノール溶液 (350 mL, 1.72 mol) を加えた後、反応溶液を室温で3時間攪拌した。反応後、反応混合物にトルエン (1000 mL) および水 (1000 mL) を加えて水層を除去し、有機層を水 (1000 mL)、1 N塩酸 (500 mL) および水 (500 mL) で順次洗浄後、減圧下濃縮して105 gの標記化合物を無色油状物として得た (収率 9.5%)。

[0243] 製造例 9 X

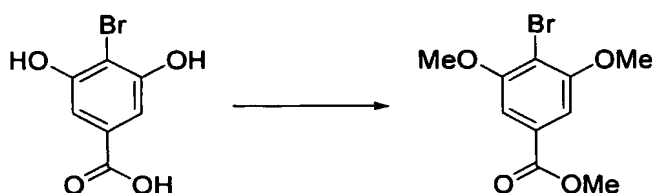
2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニルホウ酸

窒素気流下、ドライアイス-アセトン浴で冷却した2-ブロモ-1, 3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル) ベンゼン (20.0 g, 76.6 mmol) のテトラヒドロフラン (200 mL) 溶液に1.58 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (50.9 mL, 80.4 mmol) を加え反応溶液を30分攪拌し

た。次いで、反応混合物にトリメトキシボラン（8.75 g、84.2 mmol）のテトラヒドロフラン（20 mL）溶液を加え、攪拌下、反応温度を0℃まで昇温した。反応混合物に1 N塩酸（200 mL）を加え、室温下反応溶液を30分攪拌した。反応後、反応混合物中にトルエン（200 mL）を加えて有機層を分取後、水層をさらにトルエン（100 mL）で抽出した。あわせた有機層を水（100 mL）で洗浄後、減圧下濃縮した。残渣を *tert*-ブチル メチル エーテル（75 mL）に溶かして反応溶液を30分攪拌後、これにヘプタン（223 mL）を加えてさらに反応溶液を2時間攪拌した。析出物を濾取し、*tert*-ブチル メチル エーテル-ヘプタン混合溶液（1：3，3.75 mL）で洗浄後、40℃で24時間乾燥して標記化合物を12.4 g 得た（収率71.8%）。

[0244] 製造例10X

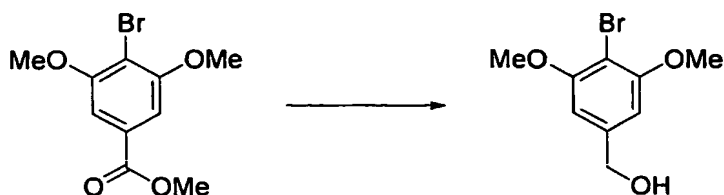
メチル 4-ブロモ-3, 5-ジメトキシベンゾエート



氷冷下、4-ブロモ-3, 5-ジヒドロキシ安息香酸（127.5 g）の *N,N*-ジメチルホルムアミド（1020 mL）溶液に、炭酸カリウム（359 g）を加え、さらにヨードメタン（143 mL）を加えた。氷浴を除いた後、17時間室温で攪拌した後に、反応混合物を氷水に注いだ。析出した固体を濾取し、水洗した後に、残渣を酢酸エチルに溶解し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物（133.2 g）を白色固体として得た。

[0245] 製造例11X

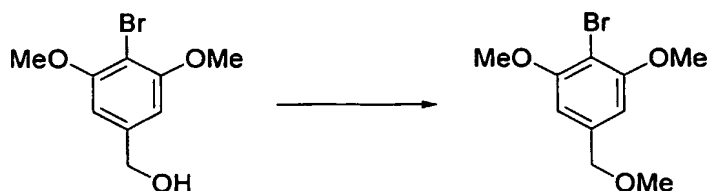
（4-ブロモ-3, 5-ジメトキシフェニル）メタノール



メチル 4-ブromo-3, 5-ジメトキシベンゾエート (133.2 g) のテ
トラヒドロフラン (500 mL) 溶液に、リチウムボロハイドライド (20.8
g) を室温でゆっくり加え、さらに加熱還流下3時間攪拌した。反応混合物を室
5 温まで冷却し、氷水 (1.5 L) を加え、さらに酢酸エチル (1.2 L) を加え
て抽出した。得られた有機層を、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで
乾燥し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 (118.8 g) を白色固体として得
た。

[0246] 製造例12X

2-ブromo-1, 3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル) ベンゼン



氷冷下、(4-ブromo-3, 5-ジメトキシフェニル) メタノール (118.
8 g) の *N,N*-ジメチルホルムアミド (960 mL) 溶液に、水素化ナトリウ
ム (60%油性; 24.7 g) を加え10分間攪拌した後に、ヨードメタン (4
15 1.7 mL) を滴下し、室温に昇温して1時間攪拌した。得られた反応混合物を
氷水 (2.5 L) に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸
マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (4:1) の画分から標記化
合物 (121.3 g) を無色油状物として得た。

[0247] 製造例13X

2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルボウ酸



2-ブロモ-1, 3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル)ベンゼン (121.3 g) のテトラヒドロフラン (730 mL) 溶液に、 -78°C で、*n*-ブチルリチウム (2.64 Mヘキサン溶液; 182 mL) を滴下し、20分間攪拌した。反応混合物に、 -78°C で、トリメトキシボラン (61.7 mL) のテトラヒドロフラン (20 mL) 溶液を加えた。内温が -10°C になるまで昇温し、飽和塩化アンモニウム水溶液 (730 mL) を加え、さらに15分攪拌した。得られた反応混合物を、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*n*-ヘキサン:酢酸エチル (2:3) の画分から標記化合物 (90.4 g) を白色固体として得た。

^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 3.44 (s, 3H), 3.93 (s, 6H), 4.47 (s, 2H), 6.62 (s, 2H), 7.19 (s, 2H).

[0248] 製造例 14X

2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルボウ酸

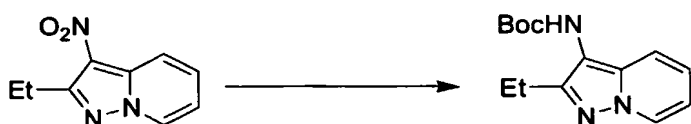


窒素雰囲気下、少量のヨウ素を加えた、マグネシウム (97.5 mg, 4.01 mmol) 切削片状 (turnings) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 懸濁液に、2-ブロモ-1, 3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル)ベンゼ

ン (1.0 g, 3.82 mmol) のテトラヒドロフラン (1 mL) 溶液を 1/10 程度加え、70℃のオイルバスにて加熱した。反応溶液が緩やかに還流し、ヨウ素の色が退色した時点で加熱を止めた。還流が持続するように残りの 2-ブロモ-1,3-ジメトキシ-5-(メトキシメチル)ベンゼンのテトラヒドロフラン溶液を反応溶液へ滴下した。滴下終了後、反応溶液をさらに 1 時間加熱還流した後、室温まで冷却した。ついでこの反応溶液を、氷冷したトリメトキシボラン (0.57 mL, 4.97 mmol) のテトラヒドロフラン (0.5 mL) 溶液へ滴下した。滴下終了後 40 分氷冷にて攪拌した後、室温にて終夜攪拌した。反応溶液へ塩化アンモニウム水溶液およびメタノールを加えた。液体クロマトグラフィーによる定量により、標記化合物を収率 89% で得たことを確認した。

[0249] 製造例 1 Y

tert-ブチル *N*-(2-エチルピラゾロ [1,5-*a*] ピリジン-3-イル) カルバメート

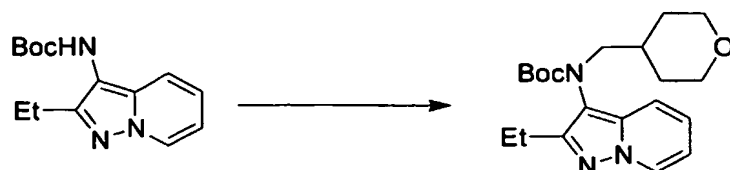


2-エチル-3-ニトロピラゾロ [1,5-*a*] ピリジン (7.65 g, 40 mmol) をイソプロピルアルコール (153 mL) と酢酸 (11.5 mL) の混合溶液に溶解し、これに二炭酸ジ-*tert*-ブチル (14 g, 64 mmol) および 5% パラジウム炭素 (1.53 g, 50% wet) を加え、水素雰囲気 (0.3 MPa) で室温下、3 時間反応させた。反応後、反応混合物を濾過し、得られた濾液を濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、この酢酸エチル溶液を炭酸水素ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄した。有機層は硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮乾固した。これにイソプロピルアルコール (7.7 mL) およびヘプタン (38.3 mL) を加え、60℃に加温して溶解した。徐冷しつつ析出物が現れたところでさらにヘプタン (15.3 mL) を追加した。終夜静置後、氷浴で

30分攪拌後に析出物を濾取し、ヘプタンで洗浄した。得られた析出物は減圧乾燥し、7.58gの標記化合物を得た(収率71%)。

[0250] 製造例2Y

tert-ブチル *N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルカルバメート



tert-ブチル *N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)カルバメート(12g、46mmol)およびカリウム *tert*-ブトキシド(6.2g、55mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(120mL)に溶解し、これに氷冷下でテトラヒドロピラン-4-イルメチルメタンスルホネート(10.7g、55mmol)を加え、反応溶液を1時間攪拌後さらにテトラヒドロフラン(200mL)を加え、反応溶液を18時間攪拌した。その後、反応混合物中に水(200mL)および酢酸エチル(500mL)を加え、水層を分離後、さらに水層を酢酸エチル(300mL)で抽出した。あわせた有機層を水(300mL、3回)および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して18gの標記化合物を黄色油状物として得た(収率99%以上)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.33 (s, 9H), 1.37 (d, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.10-1.80 (m, 5H), 2.73 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.30-3.42 (m, 3H), 3.57-3.84 (m, 1H), 3.90-4.02 (m, 2H), 6.70 (dd, *J* = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.10 (dd, *J* = 7.1, 6.8 Hz, 1H), 7.23 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H).

[0251] 製造例3Y

N-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン 塩酸塩



tert-ブチル N-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルカルバメート (17.5 g, 50 mmol) を 1,2-ジメトキシエタン (175 mL) に溶解し、これに 4N 塩酸-酢酸エチル溶液 (175 mL) を加え、45℃で反応溶液を3時間攪拌した。次いで溶媒を減圧留去し、残渣に 1,2-ジメトキシエタン (175 mL) とヘキサン (175 mL) を加え、氷冷し、析出物を濾取して標記化合物 11.8 g を得た (収率 87%)。

¹H NMR (CDCl₃) δ 1.26-1.35 (m, 2H), 1.40 (t, J = 8.0 Hz, 3H), 1.88 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.12-2.20 (m, 1H), 3.03 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.10-3.20 (m, 4H), 3.81 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 2H), 6.80 (dd, J = 6.8, 6.8 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 9.0, 6.8 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 11.70 (br s, 1H).

[0252] 製造例 4 Y

N-シクロプロピルメチル-N-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン 塩酸塩

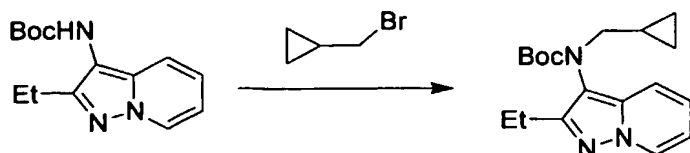


N-(2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン 塩酸塩 (10.3 g, 35 mmol) と炭酸カリウム (5.8 g) を酢酸エチル (150 mL) および水 (30 mL) の混合溶液に溶解し、反応溶液を室温下、8分間攪拌した。有機層を分液後、

食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮して、*N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン(9.1 g)を得た。この化合物をテトラヒドロフラン(180 mL)に溶解し、これにシクロプロパンカルバルデヒド(7.4 g, 106 mmol)とトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10.5 g, 49.7 mmol)を交互に加え、反応溶液を10分間攪拌した。反応終了後、反応混合物に酢酸エチル(400 mL)と水(200 mL)を加え、有機層を分液した。水層を再度酢酸エチル(200 mL)で抽出後、有機層を合わせて、水(100 mL)および飽和食塩水(100 mL)で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し(ヘキサン:酢酸エチル=6:1)、11.9 gの標記化合物を黄色油状物として得た(収率99%以上)。

[0253] 製造例5Y

tert-ブチル *N*-(シクロプロピルメチル)-*N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)カルバメート



tert-ブチル *N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)カルバメート(4.93 g, 18.0 mmol)、カリウム *tert*-ブトキシド(2.54 g, 22.6 mmol)を *N,N*-ジメチルホルムアミド(49 mL)に溶解し、これに(ブROMOメチル)シクロプロパン(2.02 mL, 20.8 mmol)を滴下した。反応溶液を室温で15分攪拌した後、酢酸エチル(50 mL)、ヘプタン(50 mL)および水(50 mL)を加え有機層を分取した。水層をヘプタン(30 mL)で再抽出した。合わせた有機層を水(25

mL × 2回) および 10%食塩水 (10 mL) で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧濃縮し、標記化合物 6.5 g を得た (収率 99% 以上)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.00-0.19 (m, 2H), 0.30-0.50 (m, 2H), 0.95 (br s, 1H), 1.20-1.60 (m, 9H), 1.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.75 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.25-3.40 (m, 1H), 3.44-3.62 (m, 1H), 6.67 (t, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 8.31 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H)

[0254] 製造例 6 Y

tert-ブチル *N*-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)-*N*-シクロプロピルメチルカルバメート



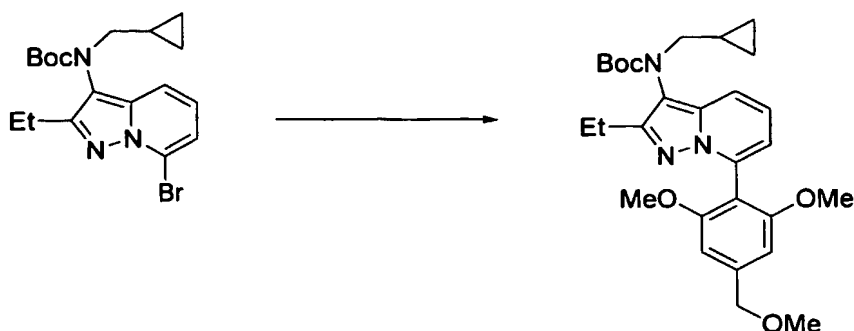
tert-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-(2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル)カルバメート (1.5 g, 4.76 mmol) のテトラヒドロフラン (15 mL) 溶液に、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6 M, 3.88 mL, 6.18 mmol) を -70°C で滴下した。同温度で反応溶液を 50 分攪拌後、1,2-ジブロモテトラフルオロエタン (1.0 mL, 8.33 mmol) を反応溶液に滴下した。反応溶液をゆっくりと昇温し、0°C で炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 8:1) で精製を行い、1.65 g の標記化合物を黄色油状物として得た (収率 87.8%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.00-0.20 (m, 2H), 0.39 (m, 2H), 0.95 (m, 1H), 1.25-1.60 (m, 9H), 1.35 (t, *J* = 8.0 Hz, 3H), 2.56 (q, *J* = 8.0 Hz,

2H), 3.20-3.35 (m, 1H), 3.50-3.65 (m, 1H), 6.93-7.04 (m, 2H), 7.35 (dd, $J = 1.6, 8.4$ Hz, 1H).

[0255] 製造例 7 Y

tert-ブチル N-シクロプロピルメチル-N-7-(2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル)-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルカルバメート



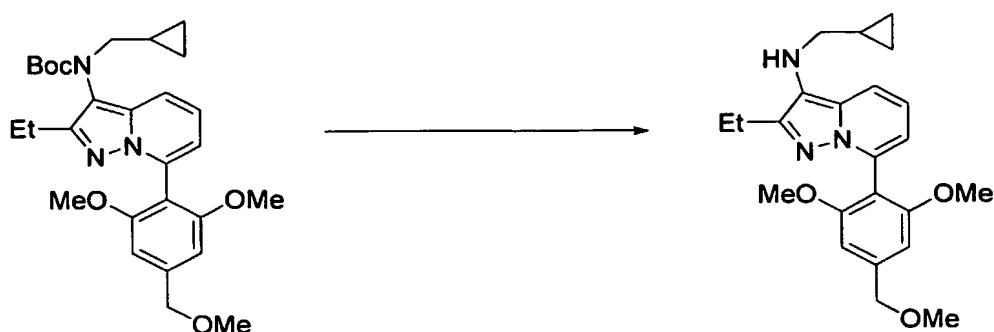
tert-ブチル N-(7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル)-N-シクロプロピルメチルカルバメート (422 mg, 1.34 mmol)、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (399 mg, 1.74 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (231 mg, 0.20 mmol) および水酸化バリウム8水和物 (634 mg, 2.0 mmol) の混合物に1,2-ジメトキシエタン (26.7 mL) と水 (13.4 mL) を加え、攪拌しつつ0℃で減圧脱気を行った。反応混合物を90℃に加温し、90分攪拌した。反応後、反応混合物に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し (n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)、さらにヘプタンで懸濁精製し、487 mg の標記化合物を得た (収率73%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.10-0.22 (m, 2H), 0.35-0.50 (m, 2H), 1.15 (m, 1H), 1.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 3H), 1.20-1.68 (m, 9H), 1.62 (s, 2H),

2.70 (q, $J = 7.6$ Hz, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.68–3.78 (m, 6H), 4.53 (s, 2H), 6.64–6.73 (m, 3H), 7.11 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.31 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H)

[0256] 製造例 8 Y

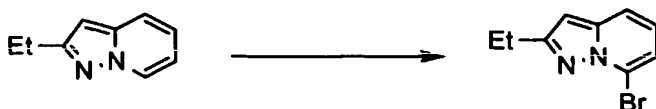
5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルアミン



10 *tert*-ブチル *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-(2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル)-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イルカルバメート (20 mg, 0.04 mmol) をトリフルオロ酢酸 (1.0 mL) に溶解し、室温で反応溶液を 30 分攪拌した。その後、反応混合物に 5 *N*水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、次いで酢酸エチルで抽出した。有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。これを減圧濃縮し、標記化合物 13 mg を得た (収率 81%)。

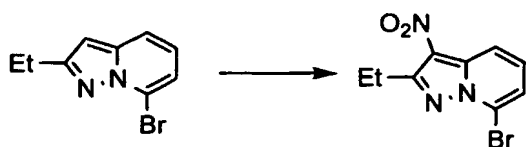
20 ^1H NMR (400MHz, CDCl_3) δ 0.18 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 0.45–0.55 (m, 2H), 1.10–1.30 (m, 1H), 1.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 3H), 2.10 (br s, 1H), 2.75 (q, $J = 7.2$ Hz, 2H), 2.89 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (dd, $J = 0.8, 6.8$ Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 7.00 (dd, $J = 6.8, 9.2$ Hz, 1H), 7.40 (dd, $J = 0.8, 8.4$ Hz, 1H)

[0257] 製造例9Y

7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン

窒素気流下、2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (5.0 g, 34.2 mmol) のテトラヒドロフラン (50 mL) 溶液を -70°C 以下に冷却し、*n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (32.5 mL、1.58 M 溶液、51.4 mmol) を内温 -60°C 以下で滴下した。1時間攪拌した後、反応混合物にブ
 5 ロモペンタフルオロベンゼン (9.3 g, 37.7 mmol) を内温 -60°C 以下で滴下した。反応溶液を -70°C 以下で2時間攪拌し、その後反応溶液に水 (50 mL) を加え、室温まで昇温した。これに酢酸エチル (50 mL) および水
 10 (50 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を5%食塩水 (50 mL) で2回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去し、標記化合物を6.9 g 得た。

[0258] 製造例10Y

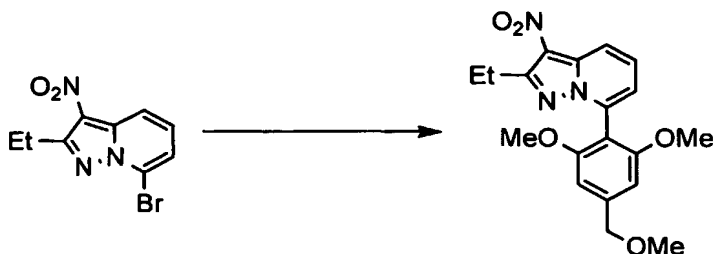
7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1,5-a]ピリジン

氷冷下、7-ブロモ-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン (6.9 g、34.2 mmol) の濃硫酸 (13.8 mL) 溶液に発煙硝酸 (1.7 mL) を内温 30°C 以下で滴下した。反応混合物を30分間攪拌後、反応溶液を氷水 (138 mL) に加え、析出物を濾取した。得られた析出物に酢酸エチル (226 mL) およびメタノール (38 mL) を加え、 70°C に加温した後、氷冷して析
 20 出物を濾別した。得られた濾液を減圧下に溶媒を留去し、濃縮残渣をヘプタノー

酢酸エチル（１：１）から結晶化して標記化合物２．４ｇを淡褐色結晶として得た（収率３１％）。

[０２５９] 製造例１１Ｙ

7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチル-
3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン

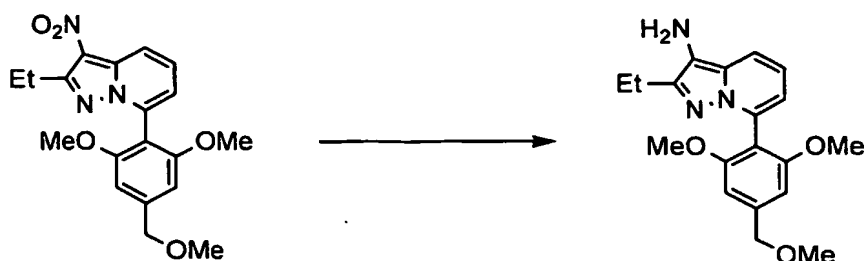


7-ブロモ-2-エチル-3-ニトロピラゾロ[1, 5-a]ピリジン（３．０ｇ、１１．１ｍｍｏｌ）、２，６-ジメトキシ-４-(メトキシメチル)フェニルホウ酸（５．０ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（１２５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（５７８ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム水和物（５．３ｇ、２２．２ｍｍｏｌ）および１，２-ジメトキシエタン（３０ｍＬ）の混合物を窒素雰囲気下で１４時間加熱還流した。その後反応溶液を室温まで冷却し、酢酸エチル（１００ｍＬ）および水（５０ｍＬ）を加え有機層を分取した。有機層を１０％食塩水（５０ｍＬ）、１Ｎ塩酸（５０ｍＬ）および１０％アンモニア水（５０ｍＬ）で順次洗浄した。次いで有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物３．４５ｇを得た（収率８４％）。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 3.15 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.50 (s, 3H), 3.78 (s, 6H), 4.57 (s, 2H), 6.65 (s, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, *J* = 9.0, 7.0 Hz, 1H), 8.36 (dd, *J* = 9.0, 1.0 Hz, 1H).

[0260] 製造例12Y

7- [2, 6-ジメトキシ-4- (メトキシメチル) フェニル] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-アミン

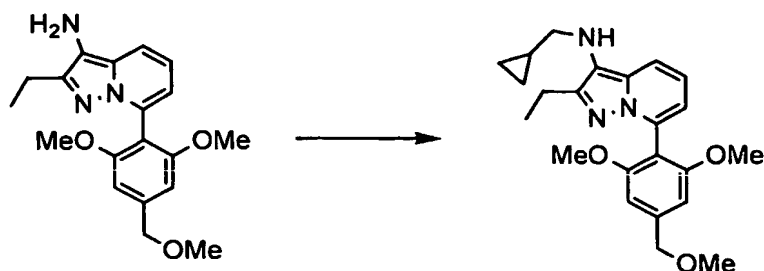


- 5 7- [2, 6-ジメトキシ-4- (メトキシメチル) フェニル] -2-エチル
-3-ニトロピラゾロ [1, 5-a] ピリジン (850 mg、2.3 mmol)
、10%パラジウム炭素 (50% w/w, 330 mg) およびメタノール (19
mL) の混合物を、大気圧の水素雰囲気下、50℃にて13時間攪拌した。反応
溶液を室温まで冷却後、セライトを用いて触媒を濾別した。得られた濾液を減圧
10 下に溶媒を留去して、標記化合物3.45 gを得た (収率84%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 1.24 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H), 1.46 - 1.96 (br
s, 2H), 2.76 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.48 (s, 3H), 3.70 (s, 6H), 4.52 (s,
2H), 6.52 (d, *J* = 6.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H), 6.99 (dd, *J* = 8.6, 6.3
Hz, 1H), 7.32 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H).

15 [0261] 製造例13Y

N-シクロプロピルメチル-*N*-7- [2, 6-ジメトキシ-4- (メトキシメ
チル) フェニル] -2-エチルピラゾロ [1, 5-a] ピリジン-3-イルアミ
ン

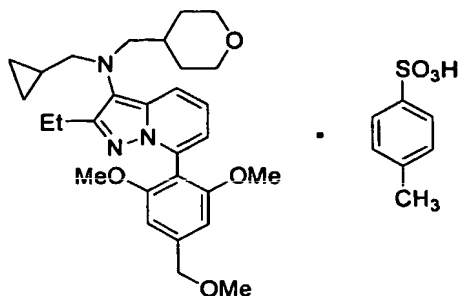


7- [2, 6-ジメトキシ-4- (メトキシメチル) フェニル] -2-エチル
 ピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-アミン (400 mg, 1.17 mmol)
) およびシクロプロパンカルバルデヒド (0.122 mL, 1.64 mmol)
 5 およびテトラヒドロフラン (2 mL) の混合物を 50℃で1時間加熱した。その
 後、この反応混合物を氷冷したジイソブチルアルミニウムヒドライド (1 M ト
 ルエン溶液、3.51 mL, 3.51 mmol) に滴下した。反応溶液を 20 分
 10 攪拌後、反応溶液に 1 N 塩酸 (2 mL) および酢酸エチル (20 mL) を加え、
 酢酸エチルにて抽出した。有機層を水 (10 mL) で 2 回洗浄し、無水硫酸マグ
 ネシウムで乾燥後、減圧下で溶媒を留去した。得られた濃縮残渣をヘプタン：酢
 酸エチル (10 : 1) から結晶化し、標記化合物 290 mg を白色結晶として得
 た (収率 63%)。

¹H NMR (400MHz, CDCl₃) δ 0.18 (q, *J* = 4.4 Hz, 2H), 0.45-0.55 (m,
 2H), 1.10-1.30 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H), 2.10 (br s, 1H),
 15 2.75 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.89 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.47 (s, 3H), 3.70
 (s, 6H), 4.51 (s, 2H), 6.54 (dd, *J* = 6.8, 0.8 Hz, 1H), 6.66 (s, 2H),
 7.00 (dd, *J* = 9.2, 6.8 Hz, 1H), 7.40 (dd, *J* = 8.4, 0.8 Hz, 1H).

[0262] 実施例 1 X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7- [2, 6-ジメトキシ-4- (メトキシメ
 20 チル) フェニル] -2-エチルピラゾロ [1, 5-*a*] ピリジン-3-イル-*N*-
 テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン トシル酸塩



N-シクロプロピルメチル-N-(2-エチル-7-ヨードピラゾロ[1, 5-a]ピリジン-3-イル)-N-(テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチル)アミン 塩酸塩 (193 g, 405 mmol)、2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニルホウ酸 (143 g, 105 mmol, 1.56 当量)、
 5 酢酸パラジウム (4.7 g, 21 mmol, 5 mol%)、トリフェニルホスフィン (27.6 g, 105 mmol, 26 mol%)、炭酸カリウム (203 g, 1.47 mmol, 3.63 当量)、1,2-ジメトキシエタン (6667 mL) および水 (3333 mL) をフラスコに入れ、100℃のオイルバスによる加熱開始後、反応系内を窒素ガス置換した。還流開始から約6時間後、反応混合物を室温まで冷却した。

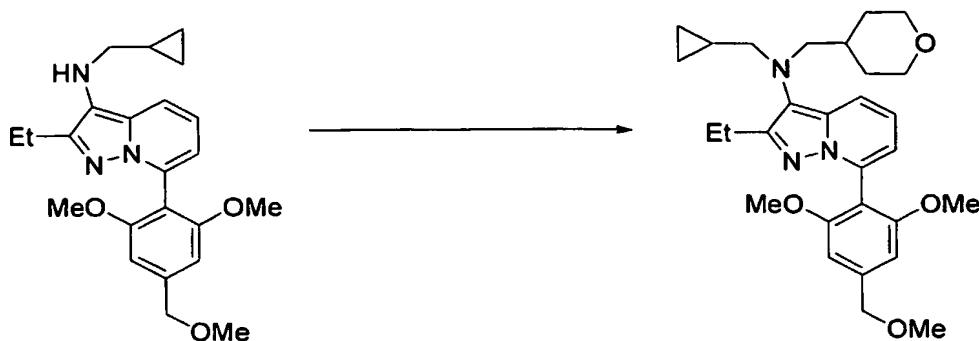
その後、反応混合物中にトルエン (2000 mL) を加え、分離した水層を除去した。このトルエン層を5 N塩酸で2回 (一回目: 3000 mL, 二回目: 1000 mL) 抽出した。水層に酢酸イソプロピル (2000 mL) を加え、氷水浴で冷却下、5 N水酸化ナトリウム水溶液 (4200 mL) を加え pH 14 とし、
 15 酢酸イソプロピル層を分取した。この酢酸イソプロピル層を10%エチレンジアミン水溶液 (2000 mL で3回) および水 (2000 mL で2回) で洗浄し、濃縮した後、エタノール (400 mL) を加えて共沸し、反応混合物を濃縮して緑色固体を207 g 得た。

20 この残留物を加熱下エタノール (1720 mL) に溶解し、内温60℃でp-トルエンスルホン酸一水和物 (65.5 g, 344 mmol) のエタノール溶液 (170 mL) を3分間で滴下した。その後放冷攪拌し、内温が35℃になった

時点で種結晶（100mg）を添加した。30分後、7℃の恒温槽で冷却し、15時間45分攪拌した。その後析出した結晶を濾取し、イソプロパノール（400mL）で洗浄した。結晶を60℃減圧下3.5時間乾燥し、214gの標記化合物を白色結晶として得た（収率79.5%）。

5 [0263] 実施例2X

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン

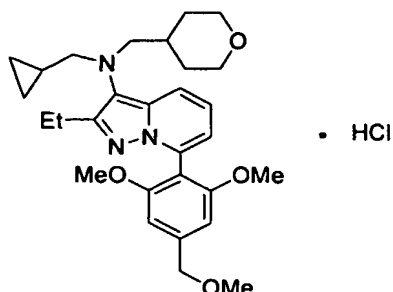


10 N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルアミン（20mg, 0.05mmol）、ヨウ化ナトリウム（75mg, 0.50mmol）、テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルメタンスルホネート（49mg, 0.25mmol）および炭酸ナトリウム（10mg）をジメチルホルムアミド（0.5mL）に溶解し、反応溶液を室温で90分攪拌した。その後、反応混合物中に水および酢酸エチルを加え、反応溶液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥した後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、標記化合物21mgを得た（収率84%）。

15

[0264] 実施例3X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン 塩酸塩



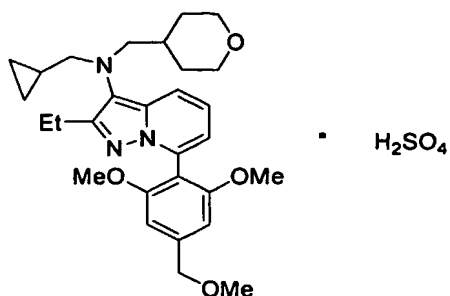
- 5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (2.2 g) を酢酸エチル (30 mL) に溶解し、これに 4*N*塩酸-酢酸エチル (1.17 mL) を室温で加え、氷冷下反応混合物を攪拌し、析出物を濾取し、標記化合物の粗生成物 (2.2 g) を白色粉末として得た。

得られた粗生成物 (2.2 g) を *t*-ブチル メチル エーテル (500 mL) と酢酸エチル (700 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (1.5 g) を得た。

- 15 ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆, at 100 °C) δ -0.04-0.10 (m, 2H), 0.30-0.38 (m, 2H), 0.77-0.87 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.73 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.99 (br s, 2H), 3.14 (br s, 2H), 3.21 (br ddd, *J* = 11, 11, 1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (ddd, *J* = 11, 6, 4 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.59 (br d, *J* = 7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.11 (br t, *J* = 7 Hz, 1H), 7.59 (br s, 1H).

- 20 [0265] 実施例 4 X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン 硫酸塩



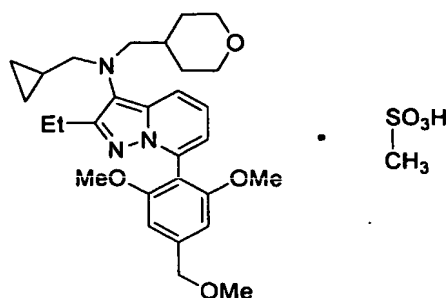
- 5 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (2.01 g) を 2-プロパノール (50 mL) に溶解し、これに 3M 硫酸 (0.68 mL) を氷冷下に加え、反応混合物を攪拌した。反応溶液を減圧下濃縮し、標記化合物の粗生成物を得た。
- 10

得られた粗生成物を 2-プロパノール (40 mL) とエタノール (20 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (1.04 g) を得た。

- ¹H NMR (400MHz, DMSO-*d*₆, at 100 °C) δ -0.02-0.07 (m, 2H), 0.32-0.38 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.12 (br s, 2H), 3.22 (br ddd, *J* = 11, 11, 2 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, *J* = 11 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.58 (br d, *J* = 7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.10 (br dd, *J* = 8, 7 Hz, 1H), 7.54 (br d, *J* = 8 Hz, 1H).
- 15

[0266] 実施例 5 X

- 20 *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン メタンスルホン酸塩



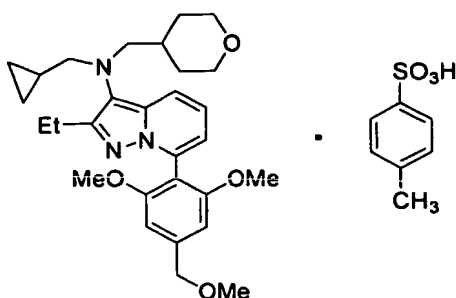
N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン (1.78 g) を酢酸エチル (40 mL) に溶解し、これにメタンスルホン酸 (234 μ L) を加え、室温下反応混合物を攪拌し、減圧下濃縮した。得られた残渣を *n*-ヘキサン：酢酸エチル (10 : 1) の混合溶媒で洗浄し、標記化合物の粗生成物 (2.1 g) を得た。

得られた粗生成物 (2.1 g) を *t*-ブチルメチルエーテル (400 mL) と酢酸エチル (150 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (1.6 g) を得た。

^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , at 100 $^{\circ}\text{C}$) δ -0.03-0.07 (m, 2H), 0.32-0.40 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.12-1.25 (m, 5H), 1.53-1.70 (m, 3H), 2.41 (s, 3H), 2.70 (q, J = 8 Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.11 (br s, 2H), 3.22 (br ddd, J = 11, 11, 1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, J = 11 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (br d, J = 6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.09 (br dd, J = 7, 6 Hz, 1H), 7.53 (br d, J = 7 Hz, 1H).

[0267] 実施例 6 X

N-シクロプロピルメチル-N-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イル-N-テトラヒドロ-2H-4-ピラニルメチルアミン トシル酸塩



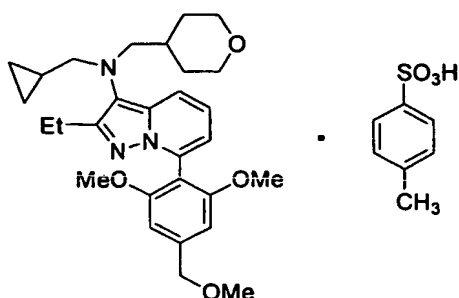
N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (1.6 g) を酢酸エチル (25 mL) に溶解し、これに *p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (617 mg) を加え、室温下反応混合物を攪拌した。析出物を濾取し、標記化合物の粗生成物 (2.18 g) を得た。

得られた粗生成物 (2.18 g) を *t*-ブチルメチルエーテル (640 mL) と酢酸エチル (770 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (1.9 g) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, at 100 °C) δ -0.03-0.07 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 5H), 1.53-1.70 (m, 3H), 2.29 (s, 3H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.11 (br s, 2H), 3.22 (br dd, *J* = 11, 11 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, *J* = 11 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.58 (br d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.06-7.14 (m, 3H), 7.49-7.58 (m, 3H).

[0268] 実施例 7X

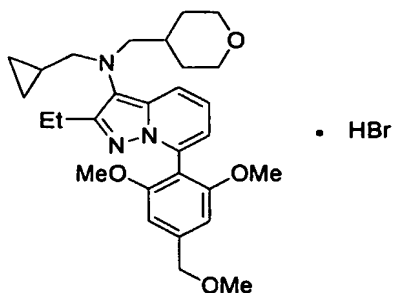
N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン トシル酸塩



N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (500 mg) をエタノール (5 mL) に溶解し、加熱還流下、*p*-トルエンスルホン酸 1 水和物 (172 mg) のエタノール溶液 (1 mL) を加え、放冷下室温まで反応混合物を攪拌した。さらに反応溶液を内温を-20℃まで冷却し、析出した結晶を濾取し、標記化合物 (629 mg) を得た。

[0269] 実施例 8X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン 臭化水素酸塩



N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (2.0 g) の酢酸エチル (20 mL) 溶液中に、48%臭化水素酸水溶液 (0.69 mL) を加え、次い

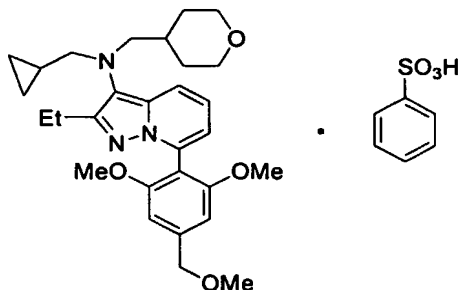
で反応混合物を室温で激しく攪拌した。得られた析出物を濾取し、標記化合物の粗生成物（2.34 g）を得た。

得られた粗生成物（2.34 g）をエタノール（60 mL）で再結晶し、標記化合物（2.14 g）を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, at 100 °C) δ -0.03-0.07 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.14-1.24 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.71 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.98 (br s, 2H), 3.13 (br s, 2H), 3.21 (br ddd, *J* = 11, 11, 1 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, *J* = 11 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.59 (br d, *J* = 6 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.10 (br s, 1H), 7.56 (br s, 1H).

[0270] 実施例9X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン ベンゼンスルホン酸塩



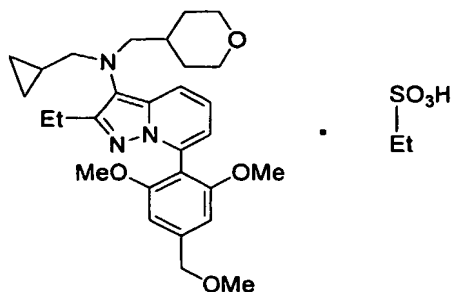
N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン（320 mg）を酢酸エチル（10 mL）に溶解し、これにベンゼンスルホン酸1水和物（108 mg）を加え、室温下反応混合物を攪拌した。得られた析出物を濾取し、標記化合物の粗生成物（330 mg）を得た。

得られた粗生成物 (330 mg) を *t*-ブチル メチル エーテル (70 mL) と酢酸エチル (80 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (106 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, at 100 °C) δ -0.03-0.07 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.14-1.25 (m, 5H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.97 (br s, 2H), 3.12 (br s, 2H), 3.22 (br dd, *J* = 11, 11 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, *J* = 11 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.10 (br dd, *J* = 8, 8 Hz, 1H), 7.23-7.32 (m, 3H), 7.54 (br d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.64 (dd, *J* = 8, 2 Hz, 2H).

[0271] 実施例 10 X

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン エタンスルホン酸塩



N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル) フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン (350 mg) を酢酸エチル (5 mL) と *tert*-ブチル メチル エーテル (5 mL) の混合溶媒に溶解し、これにエタンスルホン酸 (83 mg) を加え、室温下反応混合物を攪拌した。得られた析出物を濾取し、標記化合物の粗生成物 (355 mg) を得た。

得られた粗生成物 (355 mg) を *t*-ブチル メチル エーテル (40 mL) と酢酸エチル (40 mL) の混合溶媒から再結晶し、標記化合物 (250 mg) を得た。

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆, at 100 °C) δ -0.03-0.07 (m, 2H), 0.30-0.40 (m, 2H), 0.75-0.87 (m, 1H), 1.10-1.25 (m, 8H), 1.55-1.70 (m, 3H), 2.52 (q, *J* = 7 Hz, 2H), 2.70 (q, *J* = 8 Hz, 2H), 2.95 (br s, 2H), 3.11 (br s, 2H), 3.22 (br dd, *J* 12, 12 Hz, 2H), 3.41 (s, 3H), 3.64 (s, 6H), 3.80 (br d, *J* = 12 Hz, 2H), 4.50 (s, 2H), 6.57 (br d, *J* = 7 Hz, 1H), 6.74 (s, 2H), 7.09 (br dd, *J* = 8, 7 Hz, 1H), 7.53 (br d, *J* = 8 Hz, 1H).

[0272] [製剤例]

以下に、本発明化合物を含有する医薬組成物の製剤処方例を示す。

製法

本発明化合物 (*N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン トシル酸塩)、マンニトール、クロスボビドン、ヒドロキシプロピルセルロースを混合後、適量の精製水を用いて湿式造粒した。この造粒物を乾燥後、整粒した。得られた顆粒にクロスボビドンとステアリン酸マグネシウムを入れて混合後、打錠した。得られた錠剤にコーティング基剤 (ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、マルゴロール6000、酸化チタンおよび三二酸化鉄の混合物) の水溶液によりフィルムコートをした。1錠あたりの各使用原料の量を表1に示す。

[0273]

[表 1] 製剤処方例 1錠あたりの各使用原料の量 (mg)

使用原料	使用目的	0.5mg 錠	5mg 錠	25mg 錠
本発明化合物※ 1	主薬	0.675	6.75	33.75
マンニトール	賦形剤	170.925	164.85	137.85
クロスポビドン	崩壊剤	10	10	10
ヒドロキシプロピルセルロース	結合剤	6	6	6
精製水	溶媒	適量	適量	適量
小計	—	187.6	187.6	187.6
クロスポビドン	崩壊剤	10	10	10
ステアリン酸マグネシウム	滑沢剤	2.4	2.4	2.4
小計	—	200	200	200
コーティング基剤※ 2	コーティング剤	8	8	8
精製水	溶媒	適量	適量	適量
合計	—	208	208	208

※ 1 : *N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン トシル酸塩

※ 2 : ヒドロキシプロピルメチルセルロース、タルク、マルゴロール 6000、酸化チタンおよび三酸化鉄の混合物

[0274] [試験例]

本発明化合物について、コルチコトロピン放出ホルモン受容体 (CRFR) への結合能、cAMP 産生抑制能、抗不安作用および薬物代謝酵素誘導能を評価した。それぞれの試験方法とその結果は以下の如くである。

[0275] 試験例 1

<CRFR 結合実験>

(1) CRFR 1 発現細胞の作製 :

CRFR 結合実験の実験材料にはヒト CRFR 1 を高発現した細胞の膜画分を用いた。CRFR 発現細胞は以下のように作製した。cDNA ライブラリーとして human brain (QuickClone™ Clontech 社) を用いて CRFR 1 の全長遺伝子を PCR 法により得た。得られた DNA 断片をクローニングベクターに挿入し、塩基配列を確かめた。正しい塩基配列をもつ cDNA を発現ベクター (pcDNA3.1™, Invitrogen 社) につなぎ変えた。CRFR 1 発現ベクターを HEK293 細胞に遺伝子導入し、G

418 (1mg/ml) を含んだ細胞培養液中で増殖した耐性細胞を限界希釈法によりクローン化した。クローン細胞から以下に示す結合実験により、単位蛋白あたりの膜面分と sauvagine との結合能が高いクローンを最終的に選択して実験に用いた。

5 [0276] (2) 膜面分の調製：

(1) で得られたクローン細胞を集め、氷冷した membrane buffer (50mM Tris-HCl, 5mM MgCl, 2mM EGTA, 1mM DTT, protease inhibitor cocktail (COMPLETE™, Roche Diagnostics 社), pH7.4)

10 で懸濁し、氷冷下、Polytron (KINEMATICA) にて細胞を破碎 (level 5, 10秒, 4回, 氷冷下) した後、遠心分離 (13,000rpm (18,000xg), 30分間, 4℃) にて細胞膜を沈殿させた。沈殿した細胞膜を membrane buffer にて懸濁し、Polytron で沈殿した細胞膜を破碎 (level 4, 20-30秒, 氷冷下) し、分散懸濁液
15 とした。タンパク質定量を行い、上記分散懸濁液のタンパク質濃度が 200μg/ml となるように 0.1% BSA を含む membrane buffer にて希釈し細胞膜面分として使用した。

[0277] (3) 結合実験：

CRF との結合実験は 96 穴プレートを用いて、SPA™ (Amersham Pharmacia 社) 法により行った。実験は SPA beads 使用
20 説明書に従った。細胞膜面分蛋白 5μg, SPA beads 1mg と 100pM の ¹²⁵I-CRF (Perkin Elmer 社) を被検化合物存在下で 2時間以上、室温で放置し、遠心 (1,200rpm (260xg), 5分間, 室温) 後に各穴の放射活性を TopCount™ (Packard 社) にて測定した。
25

[0278] (4) 結合能の算出：

2, 000倍過剰量の非放射 *sauvagine* を加えた場合の放射活性を非特異的な結合として各々の値から差し引き、被検化合物を加えてない放射活性を100% (control) とし、各値を% (% of control) で表した。被検化合物の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めて IC_{50} 値として算出した。

[0279] 試験例2

<AtT-20細胞を用いたcAMP産生抑制実験>

(1) 試験操作:

AtT-20細胞は、マウスの脳下垂体腫瘍由来の細胞株であり、コルチコトロピン放出ホルモン (CRF) に応答して細胞内アデニル酸シクラーゼ系が活性化して環状AMP (cAMP) を産生し、副腎皮質ホルモン (ACTH) を放出することが知られている (Biochem. Biophys. Res. Com., 106, 1364-1371, 1982)。本試験では、AtT-20細胞 (1×10^5) をD-MEM培地 (0.1% FBS) に懸濁して、96穴プレートに蒔き、ホスホジエステラーゼ阻害剤 (IBMX、Calbiochem社) を1mM (最終濃度) で添加して30分間37℃で培養した。被検化合物の希釈液を加えて30分間37℃で培養し、CRF (最終濃度30nM) を加えて30分間37℃で培養した。遠心 (1,800rpm ($630 \times g$), 5分間) により細胞を集め、lysis buffer (0.2% dodecyltrimethylammonium bromide) にて細胞を溶解して、HTRF法により細胞内cAMPの産生量を定量した。cAMPの定量にはcAMP kit HTRF (日本シェーリング (株)) を用いた。

[0280] (2) cAMP産生抑制活性の算出:

得られたデータの処理は以下のように行った。CRF (最終濃度30nM) を添加した細胞のcAMP産生量を100% (control) とし、各試料の値

を% (% of control) で表した。被検化合物の濃度を横軸に、% (% of control) を縦軸にプロットしたグラフより% (% of control) で50%を示す濃度を求めIC₅₀値として算出した。

[0281] <試験結果>

5 試験例1において、本発明にかかる化合物（実施例1～9、11～14、18、20～27、29、31～34、37、38、40、43、44、46～51、53～60）は全て、CRFRに対し優れた結合能を示した。また、試験例2
10 において、本発明にかかる化合物（実施例1～9、11～14、18、20～24、26、27、29、32～34、37、38、40、43、44、46～51、53～60）は全て、CRFによるcAMP産生に対し、優れた抑制作用を示した。結果の一部を表2に示す。

[0282]

[表2]

化合物番号 (実施例番号)	CRF 1 受容体結合能 IC ₅₀ (nM)	cAMP産生能 IC ₅₀ (nM)
実施例1	71	4
実施例3	49	5.1
実施例13	90	11
実施例23	50	6
実施例47	50	50
実施例59	52	3.5
実施例60	30	3.5

[0283] 試験例3

15 マウス明暗箱試験による抗不安作用の評価

(1) 試験操作：

マウス明暗箱試験はBelzung C., Misslin R., and Vogel E. (参考文献; Behavioural effects of the benzodiazepine receptor partial agonist RO16-6028 in mice, *Psychophar*

20

macology, 97, 388-391, 1989) らの方法を改変して行った。この試験に用いる試験装置は、フタ付き黒色のアクリル箱（暗箱；15 x 10 x 20 cm）と上面開放の白色のアクリル箱（明箱；15 x 20 x 20 cm）を黒色のアクリルのトンネル（10 x 7 x 4.5 cm）で連結し、マウスが暗箱と明箱を自由に往来することが可能な明暗箱を用いた。但し、この試験装置において、行動観察のために明箱の前面（20 x 20 cm）および背面（20 x 20 cm）には透明なアクリルを用いた。明箱床面の照度が150 Luxになるように照明を設定した後、5週齢の雄性B a l b / c マウス（日本チャールスリバーより購入）を暗箱に導入して試験を開始した。この試験において、被検化合物は0.5%メチルセルロース水溶液に懸濁し、試験開始の1時間前に試験動物へ経口投与した。

[0284] (2) 抗不安作用活性の算出：

試験開始から5分間のマウスの行動を観察した。マウスの四肢が明箱の床上にある状態を明所滞在として明所滞在時間を測定し、抗不安作用の指標とした。明所滞在時間を *vehicle* 投与群より有意に延長させた最小の投与量を求め、最小有効量（MED）とした。なお、*vehicle* 投与群と被験化合物投与群間の統計学的有意性については、同一試験に複数の用量を設定した場合は一元配置分散分析後、Dunnett 型多重比較によって解析し、1用量のみを設定した場合は Mann-Whitney の U 検定によって解析した。

[0285] <試験結果>

N-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2,6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1,5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミンは、マウス明暗箱試験による抗不安作用の評価に対し優れた効果を示し、そのMED値は10 mg/kgであった。

[0286] 試験例4

ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素 (CYP3A4) 誘導能評価実験

(1) 試験操作:

凍結肝細胞 (In Vitro Technology社) を 37℃ 中で攪拌させながら素早く融解し、氷冷した William's Medium E (10% FBS, +PSG) を細胞に徐々に加えた後、500rpm で 5 分間遠心した。上清を除去後、得られた肝細胞を氷冷した William's Medium E で 5×10^5 cells/mL となるように希釈し、48 穴コラーゲンコートプレート (BD Biosciences 社) に 1×10^5 cells/cm² で播種し、37℃、5% CO₂ で約 24 時間培養した後、Hepato-S TIM™ (BD Biosciences 社) (+EGF, PSG, -FBS) で培地交換し、37℃、5% CO₂ の条件下でさらに 24 時間培養した。細胞播種より約 48 時間後に、被検化合物または rifampicin (SIGMA 社、ポジティブコントロール) の希釈溶液 (Hepato-S TIM™ (+EGF, PSG, -FBS) を用いた) を添加し、37℃、5% CO₂ の条件下で約 24 時間培養し、新しく調製した被検化合物または rifampicin の希釈溶液を含む培地に交換した後、さらに同条件下で 24 時間培養した。培養終了後、PBS を用いて細胞を 1 回洗浄した後、Qiagen RNeasy Mini kit (Qiagen 社) を用いて total RNA を精製した。精製した RNA を、TaqMan Reverse Transcription Reagents (Applied Biosystems 社) を用いて逆転写し、cDNA を合成した。逆転写反応はプライマーとして oligo dT を用い、25℃ で 10 分間、さらに 48℃ で 60 分間処理することにより行い、その後、95℃ で 10 分間処理することで逆転写酵素を失活させた。得られた cDNA は Gene Amp PCR system 9700 を用いて PCR に供した。得られた cDNA を SYBR Green PCR Core Reagents kit (Applied Biosystems 社) を用いてヒト CY

P 3 A 4 および G A P D H の m R N A の定量を、A B I 7 7 0 0 (A p p l i e d B i o s y s t e m s 社) を用いて行った。なお、P C R に用いたプライマー配列および条件を表 3 および表 4 にそれぞれ示す。また、本試験例で用いた略語を以下に表わす。

5 [0 2 8 7]

F B S : Fetal Bovine Serum

P S G : Penicillin (100U/ml), Streptomycine (100 μ g/ml), Glutamine (2mM)

E G F : Epidermal Growth Factor

10 G A P D H : Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase

[0 2 8 8]

[表 3] プライマー配列

isozyme	GenBank#	primer	Name	sequence
CYP3A4	NM017460	F	HCYP3A4_F3	TAGCTGAGGATGAAGAATGG
		R	HCYP3A4_R3	GTGGATTGTTGAGAGAGTCG
GAPDH	M_33197	F	hGAPDH_F	GAAGGTGAAGGTCGGAGTC
		R	hGAPDH_R	GAAGATGGTGATGGGATTTC

[0 2 8 9]

[表 4] P C R 条件

温度	時間	
95	10min	
94	15s	denature
56	15s	annealing
72	30s	extension

15 40 cycle

[0 2 9 0] (2) C Y P 3 A 4 誘導能の算出:

得られたデータの処理は以下のように行った。P C R 法によって得られた C Y P 3 A 4 の m R N A 量を G A P D H の m R N A 量で除した値を算出し、ネガティブコントロール (0.1% DMSO) の値に対する被検化合物添加時の値の比 (f o l d) およびネガティブコントロールの値に対するポジティブコントロー

20

ル (10 μ M rifampicin) の値の比をそれぞれ算出した。その後、各実験回ごとの比較を行うため、ポジティブコントロールとネガティブコントロールの CYP 3A4 の mRNA 量を GAPDH の mRNA 量で除した値の差を 100% とし、被検化合物添加時それぞれの濃度とネガティブコントロール添加時の CYP 3A4 の mRNA 量を GAPDH の mRNA 量で除した値の差の%を算出することにより、被検化合物の誘導能を算出した。

[0291] <試験結果>

試験例 4 において、本発明にかかる化合物 (実施例 1、3、59) を、ヒトの治療を目的に投与した際に懸念される副作用の一つである薬物相互作用を予測するために、肝臓における CYP 誘導を測定する目的で、ヒト凍結肝細胞を用いた薬物代謝酵素誘導能評価を行い、ポジティブコントロールの fold の値を 100% としたとき、被検化合物濃度が 1 μ M の試験結果はそれぞれ 40% 以下と弱い誘導能を示した。被検化合物を用いた試験結果の一部を表 5 に示す。

[0292]

[表 5]

試験濃度 実施例	% of Positive Control (陽性対照)					
	0.03 μ M	0.1 μ M	0.3 μ M	1 μ M	3 μ M	10 μ M
実施例 59	2	3	11	25	49	59
実施例 1	6	7	12	20	36	65
実施例 3	3	3	7	25	23	34
Rifampicine (陽性対照)	—	—	—	—	—	100

[0293] 上記試験例 4 の他、薬物代謝酵素の誘導能を評価するために種々のアッセイを用いたところ、本発明にかかる化合物が種々の薬物代謝酵素においてもその誘導能が低いことが確認された。

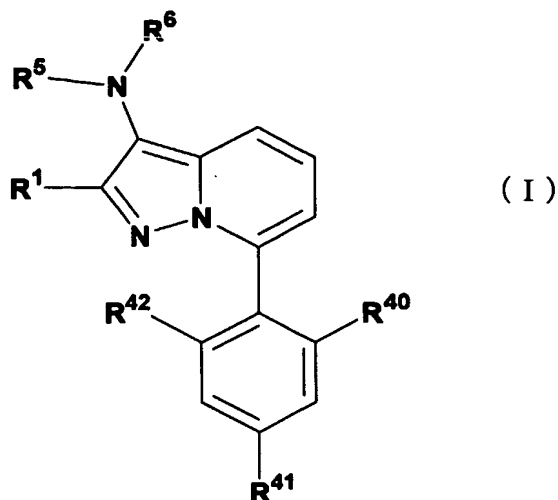
産業上の利用可能性

[0294] 本発明により、CRF 受容体拮抗作用を有する新規なピラゾロ [1, 5-a] ピリジン化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる新規な医薬組成物を提供することができる。本発明にかかる化合物もしくはそ

の塩またはそれらの水和物は、CRF受容体に対し、特にCRF 1受容体に対して、優れた拮抗作用を有し、低毒性で、且つ安全性が高く、医薬としての有用性も高い。本発明にかかる化合物等とそれらを含有してなる医薬組成物は、CRFおよび/またはCRF受容体が関与する疾患の治療または予防に有用であり、特に、うつ病、抑うつ症状（大うつ病、単発性うつ病、再発性うつ病、うつ病による幼児虐待、産後うつ病等）、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格、統合失調症（分裂病）、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常、神経性嘔吐等の治療・予防剤として有用である。

請求の範囲

1. 式



[式中、 R^1 は式 $-G^{1z}-R^{1z}$ （式中、 G^{1z} は単結合、酸素原子または硫黄原子を意味する； R^{1z} はメチル基またはエチル基を意味する。）で表わされる基またはメトキシメチル基を意味する；

R^5 および R^6 はそれぞれ独立して、水素原子、*t*-ブトキシカルボニル基または式 $-X^{6b}-X^{7b}$ （式中、 X^{6b} はメチレン基を意味する； X^{7b} は C_{1-6} アルキル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基またはテトラヒドロフラン-イル基を意味する。）で表わされる基を意味する；

R^{40} 、 R^{41} および R^{42} のうち2つは C_{1-6} アルコキシ基を意味し、残り1つは式 $-V^{1a}-V^{2a}$ （式中、 V^{1a} は単結合、式 $-CO-$ 、 C_{1-6} アルキレン基、 C_{2-6} アルケニレン基または C_{2-6} アルキニレン基を意味する； V^{2a} は水素原子、水酸基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルコキシ基、式 $-N(R^{3c})R^{3d}$ （式中、 R^{3c} および R^{3d} はそれぞれ独立して、水素原子または下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。）で表わされる基、メタンスルホニルオキシ基、*p*-トルエ

ンスルホニルオキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基またはテトラヒドロフランーイル基を意味する。)で表わされる基を意味する。

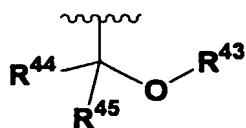
<置換基B群>

- 5 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基およびテトラヒドロフランーイル基からなる群。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 10 2. R^1 がメチル基、エチル基、メトキシ基、メチルチオ基またはメトキシメチル基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. R^{40} および R^{42} がそれぞれ独立して C_{1-6} アルコキシ基を意味し、 R^{41} が式

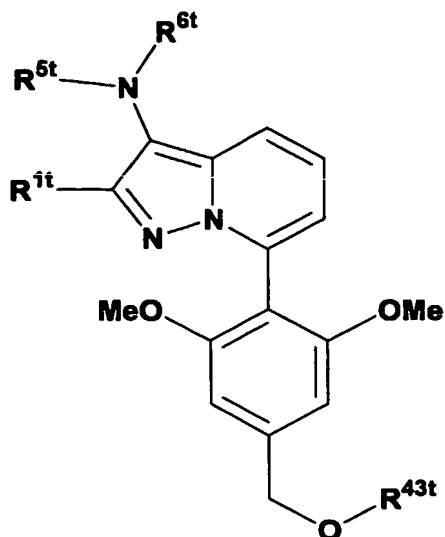


- 15 (式中、 R^{44} および R^{45} はそれぞれ独立して、水素原子、メチル基またはエチル基を意味する； R^{43} は下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基を意味する。

<置換基B群>

- 20 フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、 C_{1-6} アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、 C_{3-8} シクロアルキル基、テトラヒドロピランーイル基およびテトラヒドロフランーイル基からなる群。)で表わされる基である請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. 式



[式中、 R^{5t} および R^{6t} はそれぞれ独立して、シクロプロピルメチル基、（４－テトラヒドロピラニル）メチル基、（３－テトラヒドロフラニル）メチル基または（２－テトラヒドロフラニル）メチル基を意味する；

- 5 R^{1t} は、メトキシ基、メチルチオ基、メチル基、エチル基またはメトキシメチル基を意味する； R^{43t} は C_{1-6} アルキル基を意味する。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. R^{43t} がメチル基である請求項４記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

- 10 6. R^{1t} がメトキシ基、メチルチオ基またはエチル基である請求項４記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7. R^{5t} がシクロプロピルメチル基または（４－テトラヒドロピラニル）メチル基である請求項４記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

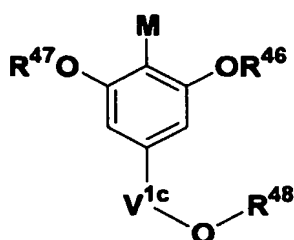
- 15 8. R^{5t} が（４－テトラヒドロピラニル）メチル基である請求項４記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9. R^{5t} が（４－テトラヒドロピラニル）メチル基であり、 R^{6t} がシクロプロピルメチル基である請求項４記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

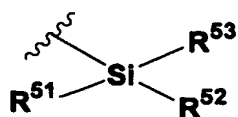
10. 化合物が、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミン、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[4-(エトキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミンまたは*N*-シクロプロピルメチル-*N*-[7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-(メチルスルファニル)ピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル]-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミンである請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11. 化合物が、*N*-シクロプロピルメチル-*N*-7-[2, 6-ジメトキシ-4-(メトキシメチル)フェニル]-2-エチルピラゾロ[1, 5-*a*]ピリジン-3-イル-*N*-テトラヒドロ-2*H*-4-ピラニルメチルアミンである請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12. 式

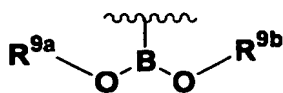


[式中、 R^{48} は水素原子、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよい C_{1-6} アルキル基、下記置換基B群から選ばれる1～3個の基を有してもよいベンジル基、2-テトラヒドロピラニル基または式

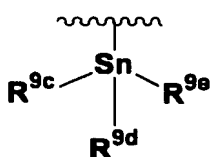


(式中 R^{51} 、 R^{52} および R^{53} はそれぞれ独立して、 C_{1-6} アルキル基またはフェニル基を意味する。)で表わされる基を意味する； R^{46} および R^{47} はそれぞれ

れC₁₋₆アルキル基を意味する；V^{1c}はC₁₋₆アルキレン基を意味する；Mは式



(式中、R^{9a}およびR^{9b}はそれぞれ独立して、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を意味し、またはR^{9a}およびR^{9b}は結合して一緒になり、1, 2-エチレン基、1, 3-プロピレン基または2, 3-ジメチルブタン-2, 3-ジイル基を意味する。) で表わされる基または式



(式中、R^{9c}、R^{9d}およびR^{9e}はそれぞれ独立してC₁₋₆アルキル基を意味する。) で表わされる基を意味する。

<置換基B群>

フッ素原子、塩素原子、臭素原子、シアノ基、C₁₋₆アルコキシ基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、ピペリジル基、モルホリニル基、C₃₋₈シクロアルキル基、テトラヒドロピラン-イル基およびテトラヒドロフラン-イル基からなる群。

ただし、

- (i) 4-(ヒドロキシメチル)-2, 6-ジメトキシフェニルホウ酸および
- (ii) 4-(((t-ブチルジフェニルシリル)オキシ)メチル)-2, 6-ジメトキシフェニルホウ酸、を除く。]

で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13. R⁴⁶およびR⁴⁷がメチル基であり、V^{1c}がメチレン基である請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14. R⁴⁶およびR⁴⁷がメチル基であり、V^{1c}がメチレン基であり、かつR⁴⁸がメチル基である請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそれら

の水和物。

15. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (Corticotropin-releasing factor ; C R F) 受容体アンタゴニスト。

5 16. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C R F) 1 受容体のアンタゴニスト。

17. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を含有してなる副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C R F) が関与する疾患の治療剤または予防剤。

10 18. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を含有してなるうつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または統合失調症 (分裂病) の治療剤または予防剤。

15 19. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を含有してなる消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療剤または予防剤。

20. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を投与する、副腎皮質刺激ホルモン放出因子 (C R F) が関与する疾患の治療または予防方法。

20 21. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を投与する、うつ病、抑うつ症状、そう病、不安症、全般性不安障害、パニック障害、恐怖症、強迫性障害、心的外傷後ストレス障害、チューレット症候群、自閉症、感情障害、情緒障害、双極性障害、循環性格または統合失調症 (分裂病) の治療または予防方法。

22. 請求項1記載の化合物もしくはその塩を投与する、消化性潰瘍、過敏性腸症候群、潰瘍性大腸炎、クローン病、下痢、便秘、術後イレウス、ストレスに伴う胃腸機能異常または神経性嘔吐の治療または予防方法。

25 23. 薬剤の製造のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水合物の使用。

24. 副腎皮質刺激ホルモン放出因子（CRF）1受容体の阻害が有効な疾患の治療剤または予防剤のための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用。

SEQUENCE LISTING

<110> Eisai Co., Ltd.

<120> 7-Phenylpyrazolopyridine compounds

<130> FP02-0267-00

<150> JP 2002-306,695

<151> 2002-10-22

<150> US 60/421,071

<151> 2003-10-25

<160> 4

<170> PatentIn version 3.1

<210> 1

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> hCYP3A4_F3

<400> 1

tagctgagga tgaagaatgg

20

<210> 2

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> hCYP3A4_R3

<400> 2

gtggattgtt gagagagtcg

20

<210> 3

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial

<220>

<223> hGAPDH_F

<400> 3

gaaggtgaag gtcggagtc

19

<210> 4

<211> 20

<212> DNA

<213>. Artificial

<220>

<223> hGAPDH_R

<400> 4

gaagatggtg atgggatttc

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13490

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695,
A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00, 25/18,
25/20, 25/22, 25/24, C07F7/18

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695,
A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00, 25/18,
25/20, 25/22, 25/24, C07F7/18

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
STN/CAS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X A	WO 03/078435 A1 (PHARMACIA & UPJOHN CO.), 25 September, 2003 (25.09.03), (Family: none)	1-11, 15-19, 23-24 12-14
P, X	WO 02/088121 A1 (Eisai Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), (Family: none)	1-19
P, X	WO 03/072536 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 04 September, 2003 (04.09.03), Claims, compound of general formula (V) & JP 2003-321429 A	12-14
X A	WO 02/18320 A12 (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 25 September, 2002 (25.09.02), Page 23, compound of general formula X (Family: none)	12-14 1-11, 15-19

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
08 December, 2003 (08.12.03)

Date of mailing of the international search report
24 December, 2003 (24.12.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13490

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	JP 2001-89368 A (TANABE SEIYAKU CO., LTD.), 03 April, 2001 (03.04.01), Page 58, 2,6-dimethoxy-4-[(t-butyldiphenyl silyloxy)methyl]benzeneboronic acid <the compound excluded from the claim 12> page 60, 2,6-dimethoxy-4-(2-hydroxyethyl) benzeneboronic acid page 67, 2,6-dimethoxy-3-(hydroxyethyl) benzeneboronic acid <the compound excluded from the claim 12>	12-14 1-11, 15-19

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/13490

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 20-22

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

The inventions as set forth in these claims pertain to methods for treatment of the human body by therapy.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

☐

No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695,
A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00,
25/18, 25/20, 25/22, 25/24, C07F7/18

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695,
A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00,
25/18, 25/20, 25/22, 25/24, C07F7/18

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)
STN/CAS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX A	WO 03/078435 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) 2003. 09. 25 (ファミリーなし)	1-11, 15-19, 23-24 12-14
PX	WO 02/088121 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 11. 07 (ファミリーなし)	1-19
PX	WO 03/072536 A1 (TANABE SEIYAKU CO., LTD) 2003. 09. 04 特許請求の範囲一般式 (V) の化合物 & JP 2003-321429 A	12-14

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献
「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日
08. 12. 03

国際調査報告の発送日

24.12.03

国際調査機関の名称及びあて先
日本国特許庁 (ISA/J P)
郵便番号 100-8915
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)
守安 智

4C 8519

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き). 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	WO 02/18320 A12 (TANABE SEIYAKU CO., LTD) 2002. 09. 25 第 2 3 頁一般式 X の化合物 (ファミリーなし)	12-14 1-11, 15-19
X A	JP 2001-89368 A (田辺製薬株式会社) 2001. 04. 03 第 5 8 頁 2, 6・ジメトキシ・4・[(t・ブチルジフェニルシリルオ キシ)メチル]ベンゼンボロン酸 <請求の範囲第 1 2 項から除かれ ている化合物> 第 6 0 頁 2, 6・ジメトキシ・4・(2・ヒドロキシエチル)ベンゼン ボロン酸 第 6 7 頁 2, 6・ジメトキシ・3・(ヒドロキシメチル)ベンゼンボロ ン酸 <請求の範囲第 1 2 項から除かれている化合物> (ファミリーなし)	12-14 1-11, 15-19

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 20-22 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY
(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

524,662
PCT/JP2003/013490



Applicant's or agent's file reference FP02-0267-00	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/JP2003/013490	International filing date (day/month/year) 22 October 2003 (22.10.2003)	Priority date (day/month/year) 22 October 2002 (22.10.2002)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D 471/04, A61K 31/437, 31/4545, 31/5377, 31/695, A61P 1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00, 25/18, 25/20, 25/22, 25/24, C07F 7/18		
Applicant EISAI CO., LTD.		

<p>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>10</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:</p> <p>a. <input type="checkbox"/> (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:</p> <p><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</p> <p><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</p> <p>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of _____ (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).</p>	
<p>4. This report contains indications relating to the following items:</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. I Basis of the report</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. II Priority</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. IV Lack of unity of invention</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VI Certain documents cited</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Box No. VII Certain defects in the international application</p> <p><input type="checkbox"/> Box No. VIII Certain observations on the international application</p>	

Date of submission of the demand 27 January 2004 (27.01.2004)	Date of completion of this report 19 May 2004 (19.05.2004)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/013490

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ This report is based on translations from the original language into the following language _____, which is language of a translation furnished for the purpose of:

- ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
- ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

☒ The international application as originally filed/furnished

☐ the description:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the claims:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____, as amended (together with any statement) under Article 19

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☐ the drawings:

pages _____, as originally filed/furnished

pages* _____ received by this Authority on _____

pages* _____ received by this Authority on _____

☒ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

☐ the description, pages _____

☐ the claims, Nos. _____

☐ the drawings, sheets/figs _____

☐ the sequence listing (*specify*): _____

☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*): _____

* If item 4 applies, some or all of those sheets may be marked "superseded."

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/013490

Supplemental Box Relating to Sequence Listing

Continuation of Box No. 1, item 2:

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this report was established on the basis that of:
 - a. type of material
 - ☒ a sequence listing
 - ☐ table(s) related to the sequence listing
 - b. format of material
 - ☒ in written format
 - ☐ in computer readable form
 - c. time of filing/furnishing
 - ☒ contained in the international application as filed
 - ☐ filed together with the international application in computer readable form
 - ☐ furnished subsequently to this Authority for the purpose of search and/or examination
 - ☐ received by this Authority as an amendment* on _____
2. ☒ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
3. Additional comments:

** If item 4 in Box No. 1 applies, the listing and /or table(s) related thereto, which form part of the basis of the report, may be marked "superseded".*

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/013490

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 20-22

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 20-22
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 20-22

☐ the nucleotide and/or amino acid sequence listing does not comply with the standard provided for in Annex C of the
Administrative Instructions in that:

the written form	<input type="checkbox"/>	has not been furnished
	<input type="checkbox"/>	does not comply with the standard
the computer readable form	<input type="checkbox"/>	has not been furnished
	<input type="checkbox"/>	does not comply with the standard

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in computer readable form only, do not comply with
the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions.

☐ see Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/13490

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III. 1.

Claims 20-22 pertain to methods for treatment of
the human body by therapy.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/13490

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-11, 15-19, 23-24	YES
	Claims	12-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-11, 15-19, 23-24	YES
	Claims	12-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-19, 23-24	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO 02/18320 A12 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.),
25 September 2002

See compounds of general formula [X] (page 23: in
this general formula Q is $-\text{CH}_2-$)

Document 2: JP 2001-89368 A (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 3
April 2001

Discloses 2,6-dimethoxy-4-[(t-butyldiphenylsilyl-
oxy)methyl]benzeneboric acid (page 58, paragraph [0288]),
2,6-dimethoxy-4-(2-hydroxyethyl)benzeneboric acid (page
60, paragraph [0300]) and 2,6-dimethoxy-3-(hydroxymethyl)-
benzeneboric acid (page 67, paragraph [0334])

Claims 12-14

The inventions set forth in claims 12-14 are not
novel and do not involve an inventive step in the light of
documents 1 and 2, cited in the international search
report.

Documents 1 and 2 disclose compounds which fall
within the scope of compounds represented by the general
formula presented in claim 12 in the present international
application.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/13490

Claims 1-11, 15-19 and 23-24

The inventions set forth in claims 1-11, 15-19 and 23-24 are novel and involve an inventive step relative to documents 1 and 2.

Given that claims 1-11 in the present international application set forth inventions relating to compounds represented by general formula (I) and claims 15-19 and 23-24 in this application set forth inventions relating to medicaments using a compound represented by general formula (I), documents 1 and 2 do not disclose or suggest such inventions.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/JP2003/013490

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No:
Patent No.

Publication date
(day/month/year)

Filing date
(day/month/year)

Priority date (valid claim)
(day/month/year)

See supplemental sheet

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure

Date of non-written disclosure
(day/month/year)

Date of written disclosure
referring to non-written disclosure
(day/month/year)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/13490

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI. 1.

WO 03/078435 A1 25.09.2003 11.03.2003 13.03.2003
(Pharmacia & Upjohn Co.)

EX

WO 02/088121 07.11.2002 25.04.2002 27.04.2001
(Eisai Co., Ltd.)

EX

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 03/13490

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

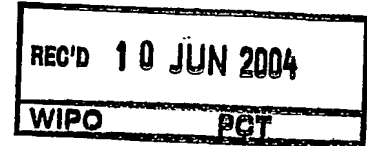
In claim 24, "use of a compound described in claim 1 or a salt thereof or a hydrate thereof for a therapeutic agent or prophylactic agent for a disorder wherein a corticotrophin ... is efficacious" appears to be an error for "use of a compound described in claim 1 or a salt thereof or a hydrate thereof for producing a therapeutic agent or prophylactic agent for a disorder wherein a corticotrophin ... is efficacious".

特 許 協 力 条 約

PCT

特許性に関する国際予備報告（特許協力条約第二章）

（法第12条、法施行規則第56条）
〔PCT36条及びPCT規則70〕



出願人又は代理人 の書類記号 FP02-0267-00	今後の手続きについては、様式PCT/IPEA/416を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/13490	国際出願日 (日.月.年) 22.10.2003	優先日 (日.月.年) 22.10.2002
国際特許分類 (IPC) Int. Cl. C07D471/04, A61K31/437, 31/4545, 31/537, 31/695, A61P1/00, 1/04, 1/08, 1/10, 1/12, 5/38, 25/00		
出願人 (氏名又は名称) エーザイ株式会社		

<p>1. この報告書は、PCT35条に基づきこの国際予備審査機関で作成された国際予備審査報告である。 法施行規則第57条（PCT36条）の規定に従い送付する。</p> <p>2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 8 ページからなる。</p> <p>3. この報告には次の附属物件も添付されている。</p> <p>a <input type="checkbox"/> 附属書類は全部で _____ ページである。</p> <p><input type="checkbox"/> 補正されて、この報告の基礎とされた及び／又はこの国際予備審査機関が認めた訂正を含む明細書、請求の範囲及び／又は図面の用紙（PCT規則70.16及び実施細則第607号参照）</p> <p><input type="checkbox"/> 第I欄4.及び補充欄に示したように、出願時における国際出願の開示の範囲を超えた補正を含むものとこの国際予備審査機関が認定した差替え用紙</p> <p>b <input type="checkbox"/> 電子媒体は全部で _____ (電子媒体の種類、数を示す)。 配列表に関する補充欄に示すように、コンピュータ読み取り可能な形式による配列表又は配列表に関連するテーブルを含む。（実施細則第802号参照）</p>	
<p>4. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第I欄 国際予備審査報告の基礎</p> <p><input type="checkbox"/> 第II欄 優先権</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第III欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成</p> <p><input type="checkbox"/> 第IV欄 発明の単一性の欠如</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第V欄 PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第VI欄 ある種の引用文献</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 第VII欄 国際出願の不備</p> <p><input type="checkbox"/> 第VIII欄 国際出願に対する意見</p>	

国際予備審査の請求書を受理した日 27.01.2004	国際予備審査報告を作成した日 19.05.2004	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 守安 智	4P 8519
電話番号 03-3581-1101 内線 3452		

様式PCT/IPEA/409 (表紙) (2004年1月)

第I欄 報告の基礎

1. この国際予備審査報告は、下記に示す場合を除くほか、国際出願の言語を基礎とした。

☐ この報告は、_____語による翻訳文を基礎とした。
それは、次の目的で提出された翻訳文の言語である。

- ☐ PCT規則12.3及び23.1(b)にいう国際調査
☐ PCT規則12.4にいう国際公開
☐ PCT規則55.2又は55.3にいう国際予備審査

2. この報告は下記の出願書類を基礎とした。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に応答するために提出された差替え用紙は、この報告において「出願時」とし、この報告に添付していない。)

☒ 出願時の国際出願書類

☐ 明細書

第_____	ページ、	出願時に提出されたもの
第_____	ページ*	付けて国際予備審査機関が受理したもの
第_____	ページ*	付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 請求の範囲

第_____	項、	出願時に提出されたもの
第_____	項*	PCT19条の規定に基づき補正されたもの
第_____	項*	付けて国際予備審査機関が受理したもの
第_____	項*	付けて国際予備審査機関が受理したもの

☐ 図面

第_____	ページ/図、	出願時に提出されたもの
第_____	ページ/図*	付けて国際予備審査機関が受理したもの
第_____	ページ/図*	付けて国際予備審査機関が受理したもの

☒ 配列表又は関連するテーブル

配列表に関する補充欄を参照すること。

3. ☐ 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第_____ ページ
☐ 請求の範囲 第_____ 項
☐ 図面 第_____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

4. ☐ この報告は、補充欄に示したように、この報告に添付されかつ以下に示した補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c))

- ☐ 明細書 第_____ ページ
☐ 請求の範囲 第_____ 項
☐ 図面 第_____ ページ/図
☐ 配列表(具体的に記載すること) _____
☐ 配列表に関連するテーブル(具体的に記載すること) _____

* 4. に該当する場合、その用紙に“superseded”と記入されることがある。

第Ⅲ欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 20-22

理由：

- ☒ この国際出願又は請求の範囲 20-22 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。

- ☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

- ☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

- ☒ 請求の範囲 20-22 について、国際調査報告が作成されていない。

- ☐ ナクレオチド又はアミノ酸の配列表が、実施細則の附属書C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を、次の点で満たしていない。

書面による配列表が

コンピュータ読み取り可能な形式による配列表が

<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>

提出されていない。

所定の基準を満たしていない。

提出されていない。

所定の基準を満たしていない。

- ☐ コンピュータ読み取り可能な形式によるナクレオチド又はアミノ酸の配列表に関連するテーブルが、実施細則の附属書Cの2に定める技術的な要件を、次の点で満たしていない。

☐ 提出されていない。

☐ 所定の技術的な要件を満たしていない。

- ☐ 詳細については補充欄を参照すること。

第V欄 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲	1-11, 15-19, 23-24	有
請求の範囲	12-14	無

進歩性(I S)

請求の範囲	1-11, 15-19, 23-24	有
請求の範囲	12-14	無

産業上の利用可能性(I A)

請求の範囲	1-19, 23-24	有
請求の範囲		無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

文献1: WO 02/18320 A12 (TANABE SEIYAKU CO., LTD) 2002.09.25
一般式[X]の化合物(第23頁;なお、斯かる一般式において、Q: $-\text{CH}_2-$ である)参照。

文献2: JP 2001-89368 A (田辺製薬株式会社) 2001.04.03
2,6-ジメトキシ-4-[(α -ブチルジフェニルシリルオキシ)メチル]ベンゼンボロン酸(第58頁段落番号【0288】)、2,6-ジメトキシ-4-(2-ヒドロキシエチル)ベンゼンボロン酸(第60頁段落番号【0300】)、2,6-ジメトキシ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンボロン酸(第67頁段落番号【0334】)が記載されている。

*請求の範囲: 12-14

請求の範囲12-14に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1及び2により新規性、進歩性を有しない。

文献1, 2には、本国際出願の請求項12の一般式で示される化合物と重複する化合物が記載されている。

*請求の範囲: 1-11, 15-19, 23-24

請求の範囲1-11及び15-19に記載された発明は、国際調査報告で引用された文献1及び2に対し、新規性、進歩性を有する。

本国際出願の請求項1-11には、一般式(I)で示される化合物に係る発明が、同15-19及び23-24には、一般式(I)で示される化合物を用いる医薬に関する発明が記載されているところ、文献1, 2には斯かる発明が記載も示唆もされていない。

第VI欄 ある種の引用文献

1. ある種の公表された文書 (PCT規則70.10)

出願番号 特許番号	公知日 (日. 月. 年)	出願日 (日. 月. 年)	優先日 (有効な優先権の主張) (日. 月. 年)
WO 03/078435 A1 (PHARMACIA & UPJOHN COMPANY) EX	25. 09. 2003	11. 03. 2003	13. 03. 2002
WO 02/088121 A1 (エーザイ株式会社) EX	07. 11. 2002	25. 04. 2002	27. 04. 2001

2. 書面による開示以外の開示 (PCT規則70.9)

書面による開示以外の開示の種類	書面による開示以外の開示の日付 (日. 月. 年)	書面による開示以外の開示に言及している 書面の日付 (日. 月. 年)
-----------------	------------------------------	--

第Ⅶ欄 国際出願の不備

この国際出願の形式又は内容について、次の不備を発見した。

請求項 2 4 は「副腎皮質・・・有効な疾患の治療剤または予防剤のための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用」と記載するものであるが、請求項 2 3 との対比において、「副腎皮質・・・有効な疾患の治療剤または予防剤の製造のための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の使用」の誤記と考える。

配列表に関する補充欄

第 I 欄 2. の続き

1. この国際出願で開示されかつ請求の範囲に係る発明に必要なヌクレオチド又はアミノ酸配列に関して、以下に基づき国際予備報告を作成した。

- a. タイプ ☒ 配列表
☐ 配列表に関連するテーブル
- b. フォーマット ☒ 書面
☐ コンピュータ読み取り可能な形式
- c. 提出時期 ☒ 出願時の国際出願に含まれる
☐ この国際出願と共にコンピュータ読み取り可能な形式により提出された
☐ 出願後に、調査又は予備審査のために、この国際機関に提出された
☐ _____ 付けで、この国際予備審査機関が補正*として受理した

2. ☒ さらに、配列表又は配列表に関連するテーブルを提出した場合に、出願後に提出した配列若しくは追加して提出した配列が出願時に提出した配列と同一である旨、又は、出願時の開示を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

3. 補足意見：

*第 I 欄 4. に該当する場合、差替える配列表又は配列表に関連するテーブルに "superseded" と記入されることがある。

補充欄

いずれかの欄の大きさが足りない場合

第 欄の続き

<<国際特許分類>>の続き

Int: C17 A61P25/18, 25/20, 25/22, 25/24, C07
F7/18

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

HASEGAWA, Yoshiki
SOEI PATENT AND LAW FIRM, Ginza
First Bldg.
10-6, Ginza 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0061
Japan

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 09 February 2004 (09.02.2004)	
Applicant's or agent's file reference FP02-0267-00	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/JP2003/013490	International filing date (day/month/year) 22 October 2003 (22.10.2003)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 22 October 2002 (22.10.2002)
Applicant EISAI CO., LTD. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
22 Octo 2002 (22.10.2002)	2002-306695	JP	06 Febr 2004 (06.02.2004) ✓
25 Octo 2002 (25.10.2002)	60/421,071	US	06 Febr 2003 (06.02.2003) ✓

内 容	確 認	データ入力
OA・許可 提出報告 問い合わせ	伊藤	井 2.19

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Monique BROSSE (Fax 338 7010)
Facsimile No. (41-22) 338.70.10	Telephone No. (41-22) 338 8325

From the INTERNATIONAL BUREAU

04.5.17

PCT

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE
COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL
APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

To:

HASEGAWA, Yoshiki
SOEI PATENT AND LAW FIRM, Ginza First Bldg.
10-6, Ginza 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0061
JAPONDate of mailing (day/month/year)
06 May 2004 (06.05.2004)Applicant's or agent's file reference
FP02-0267-00

IMPORTANT NOTICE

International application No.
PCT/JP2003/013490International filing date (day/month/year)
22 October 2003 (22.10.2003)Priority date (day/month/year)
22 October 2002 (22.10.2002)

Applicant

EISAI CO., LTD. et al

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

AU, AZ, BY, CH, CN, CO, DZ, EP, HU, JP, KG, KP, KR, MD, MK, MZ, RU, TM, US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE, AG, AL, AM, AP, AT, BA, BB, BG, BR, BZ, CA, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EA, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, ID, IL, IN, IS, KE, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MG, MN, MW, MX, NI, NO, NZ, OA, OM, PH, PL, PT, RO, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 06 May 2004 (06.05.2004) under No. WO 2004/037822

4. **TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into the national phase**

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph, be **30 MONTHS** from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of **19 months** from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of that designated Office. For further details, see *PCT Gazette* No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the *PCT Newsletter*, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the *PCT Gazette*, the *PCT Newsletter* and the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pc/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II).

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these time limits.

内 容	確 認	データ入力
OA・許可 提出報告 問い合わせ	富 16.6.-2 永	富 16.6.-2 永

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Masashi Honda

Facsimile No.+41 22 740 14 35

Facsimile No.+41 22 338 70 10